

(11) Número de Publicação: **PT 1863803 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 413/12 (2007.10) **C07D 413/14** (2007.10)
A61K 31/445 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.03.30	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2005.03.31 US 666556 P 2005.12.16 US 750853 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.12.12	(72) Inventor(es): STEFAN STUTZ PETER HEROLD ROBERT MAH VINCENZO TSCHINKE ALEKSANDAR STOJANOVIC CH CH CH CH CH
(45) Data e BPI da concessão: 2010.09.01 223/2010	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

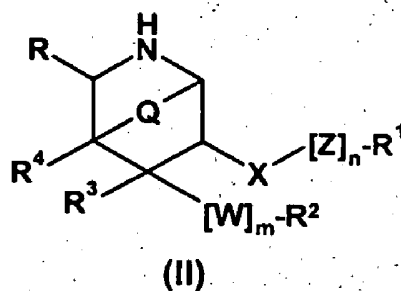
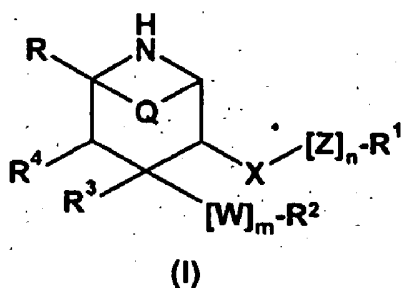
(54) Epígrafe: **PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO DIZ RESPEITO A NOVAS PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS DAS FÓRMULAS GERAIS I E II CUJAS DEFINIÇÕES DOS SUBSTITUINTES SÃO ESCLARECIDAS EM DETALHE NA DESCRIÇÃO. OS COMPOSTOS SÃO ÚTEIS EM PARTICULAR COMO INIBIDORES DA RENINA E SÃO ALTAMENTE POTENTES.

RESUMO**"PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS"**

O presente invento diz respeito a novas piperidinas substituídas das fórmulas gerais I e II cujas definições dos substituintes são esclarecidas em detalhe na descrição. Os compostos são úteis em particular como inibidores da renina e são altamente potentes.



DESCRIÇÃO

"PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS"

Campo do Invento

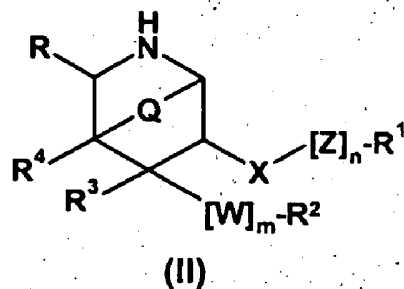
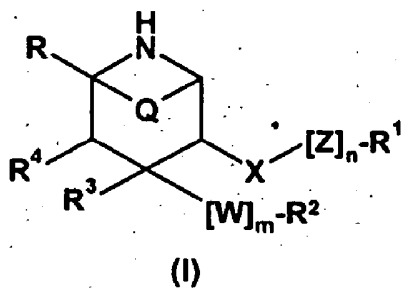
O presente invento diz respeito a novas piperidinas substituídas, a processos para a sua preparação e para a utilização dos compostos como medicamentos, em particular como inibidores de renina.

Antecedentes do Invento

Derivados de piperidina para utilização como medicamentos foram revelados, por exemplo, em WO 97/09311, WO 2004/089903, WO 00/64873, WO 00/64887, Bioorganic & Medical Chemistry Letters 9 (1999) 1403-1408, e II Fármaco 56 (2001) 21-27. Porém, especialmente em relação à inibição de renina, ainda existe uma necessidade de ingredientes activos de alta potência. Neste contexto, é prioritário o melhoramento das propriedades farmacocinéticas. Estas propriedades directamente dirigidas a uma melhor biodisponibilidade são, por exemplo, absorção, estabilidade metabólica, solubilidade ou lipofilidade.

Descrição detalhada do Invento

O invento portanto fornece piperidinas substituídas das fórmulas gerais (I) e (II)



em que

R é C₂₋₈-alquenilo, C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquinilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo-C₀₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo-sulfonil-C₁₋₈-alquilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carboxil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente O-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₁₋₈-alquilo ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, de preferência por 1-4 C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfinilo, aril-C₀₋₈-alcoxi, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, arilo, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, aril-amino, ciano, C₃₋₈-cicloalquilo, halogênio, heterociclil-C₀₋₈-alquilo, heterociclil-C₀₋₈-alcoxi, heterociclil-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclil-carbonilo, hidroxilo, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado,

carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoiloxi opcionalmente N-mono- ou -N,N-di-C₁₋₈-alquilado, sulfamoilo opcionalmente N-mono- ou -N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo opcionalmente N-arilado ou substituído por N-heterociclilo, oxo, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

R¹ é 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo ou 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo substituído por pelo menos um substituinte seleccionado a partir de C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo;

R² é acenaftilo, ciclohexilo, diazinilo, furilo, imidazolilo, naftilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxopiridinilo, tetrazolilo, tienilo, ou triazoleilo, cada um dos referidos radicais pode ser substituído por 1-3 grupos C₁₋₈-alcanoiloxi-C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxycarbonilo, C₁₋₈-alcoxycarboniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, carboxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquil-sulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquil-sulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, ciano, ciano-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halo-C₁₋₈-alquilo, halogénio, hidroxil-C₁₋₈-alquilo, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi ou trifluorometilo, ou

um grupo C_{1-8} -alquilenodioxi, e/ou por um radical L1- T1- L2- T2- L3- T3- L4- T4- L5-U;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada um independentemente uma ligação, C_{1-8} -alquilenos ou C_{2-8} -alquilenos ou C_{2-8} -alquilenos, C_{3-8} -cicloalquenos ou estão ausentes.

T1, T2, T3 e T4 são cada um independentemente

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

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

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

(d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^8)-$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

onde as ligações começando a partir de (b)-(t) conduzem a um átomo de carbono aromático do grupo adjacente se a ligação começa a partir de um heteroátomo, e onde não mais do que dois grupos (b)-(f), três grupos (g)-(h) e um grupo (i)-(t) estão presentes;

R³ é hidrogénio, hidroxilo, C₁₋₈-alcoxi ou C₂₋₈-alqueniloxi;
R⁴ é hidrogénio, C₂₋₈-alquenilo, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilo, opcionalmente (N-C₁₋₈-alquilo)-C₁₋₈-alcoxycarbonil-amino-C₁₋₈-alcoxi, opcionalmente (N-C₁₋₈-alquilo)-C₁₋₈-alquilcarbonil-amino-C₁₋₈-alcoxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquil)-amino-C₁₋₈-alcoxi, benzilo, C₃₋₈-cicloalquiloxi, C₃₋₈-cicloalquiloxi-C₁₋₈-alcoxi, heterociclil-C₀₋₈-alcoxi, heterociclil-C₁₋₈-alcoxi, hidroxil, hidroxil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, hidroxil-C₁₋₈-alquilo, oxo ou um grupo R^{4a}-Z1-X1- em que R^{4a} é

- (a) H-
- (b) C₁₋₈-alquilo-
- (c) C₂₋₈-alquenilo-
- (d) hidroxil-C₁₋₈-alquilo-
- (e) polihidroxil-C₁₋₈-alquilo-
- (f) C₁₋₈-alquilo-O- C₁₋₈-alquilo-
- (g) arilo-
- (h) heterociclilo-
- (i) arilalquilo-
- (j) heterociclilalquilo-
- (k) ariloxialquilo
- (l) heterocicliloxialquilo-

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

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

(o) C_{1-8} -alquil-S(O)₀₋₂-

(p) aril-S(O)₀₋₂-

(q) heterociclil-S(O)₀₋₂-

(r) HO-SO₃- ou seus sais

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

(t) NC-

e as ligações começando a partir de (n)-(t) conduzem a um átomo de carbono do grupo adjacente e este átomo de carbono é saturado se a ligação começa a partir de heteroátomo;

Z1

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

(b) $-C_{1-8}$ -alquilen-

(c) $-C_{2-8}$ -alquenilen-

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

(e) -CO-

(f) -O-CO-

(g) -O-CO-O-

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

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

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

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

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

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

e as ligações começando a partir de (d) e (f)-(m) conduzem a um átomo de carbono do grupo adjacente e este átomo de

carbono é saturado se a ligação começa a partir de um heteroátomo;

X1

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

(b) -O-

(c) -N(R¹¹) -

(d) -S(O)₀₋₂-

(e) (CH₂)₁₋₃-;

ou R³ e R⁴ na fórmula (I) juntos são uma ligação;

R⁵ e R⁶ são cada um independentemente hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquenilo, aril-C₁₋₈-alquilo ou acilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, são um anel heterociclilo de 5- ou 6-membros o qual pode conter um adicional átomo de azoto, oxigénio ou enxofre ou um grupo -SO- ou -SO₂-, e o átomo de azoto adicional pode opcionalmente ser substituído por radicais C₁₋₈-alquilo;

R⁷ e R⁸, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, são um anel de 3-7 membros o qual pode conter um ou dois átomos -O- ou -S- ou grupos -SO- ou SO₂-;

R⁹ é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-alquilo, acilo ou arilalquilo;

R¹⁰ é carboxialquilo, alcovicarbonilalquilo, alquilo ou hidrogénio;

R^{11} é hidrogénio ou C_{1-8} -alquilo;

R^{12} é hidrogénio ou C_{1-8} -alquilo;

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

U é hidrogénio, C_{1-8} -alquilo, ciano, C_{3-8} -cicloalquilo opcionalmente substituído, arilo ou heterociclilo;

W é oxigénio ou enxofre;

X é oxigénio;

Z é C_{1-8} -alquilenos;

M é 0 ou 1;

N é 1;

e seus sais.

Exemplos de radicais alquilo e alcoxi, os quais podem ser lineares ou ramificados, são radicais C_{1-8} -alquilo e C_{1-8} -alcoxi tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, e metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e terc-butoxi respectivamente, adicionalmente C_0 -alcoxi designa radicais -O-, C_{1-8} -alquilenodioxi e são de preferência metilenodioxi, etilenodioxi e propilenodioxi. Exemplos de radicais C_{1-8} -alcanoiloxi, os quais podem ser lineares ou ramificados, são acetilo, propionilo e butirilo.

Cicloalquilo é um radical hidrocarbono cíclico tendo 3-12 átomos de carbono, isto é radicais ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo, [2,2,1]heptil, ciclooctilo, biciclo[2,2,2]octilo e adamantilo. Radicais C₁₋₈-alquilenos, os quais 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. Radicais C₂₋₈-alquenileno, os quais podem ser lineares ou ramificados, são por exemplo, vinileno e propileno. Radicais C₂₋₈-alquinileno, os quais podem ser lineares ou ramificados, são, por exemplo, etinileno; radicais acilo são radicais alcanóilo, de preferência radicais C₁₋₈-alcanóilo, ou radicais aroílo tais como benzoílo. Aroílo denota radicais aromáticos mono- ou policíclicos os quais podem ser mono- ou polisubstituídos, por exemplo fenilo, fenilo substituído, naftilo, naftilo substituído, tetrahidronaftilo ou tetrahidronaftilo substituído. Exemplos de substituintes em tais radicais aroílo ou em radicais heterocíclico são radicais C₁₋₈-alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, C₂₋₆-alquenilo, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilsulfinilo, C₁₋₈-alquilcarboniloxi, hidroxilo, halogénio, ciano, carbamóilo, carboxilo e C₁₋₈-alquilenodioxí, e também fenilo, fenoxi, feniltio fenil-C₁₋₈-alquilo ou fenil-C₁₋₈-alcoxi cada um opcionalmente substituído por halogénio, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi ou dihidroxí-C₁₋₈-alquilaminocarbonilo. Adicionalmente exemplos de substituintes em radicais aroílo ou em

heterociclílo são oxo, C₁₋₈-alcoxycarbonilfenilo, hidroxí-C₁₋₈-alquilfenilo, benziloxi, pridilcarbonilamino-C₁₋₈-alquilo, C₂₋₆-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, hidroxí-C₁₋₈-alcoxi, di-C₁₋₈-alquilamino, 2,3-dihidroxipropoxi, 2,3-dihidropropoxi-C₁₋₈-alcoxi, 2,3-dimetoxipropoxi, metoxibenziloxi, fenetiloxi, metilenodioxibenziloxi, dioxolanil-C₁₋₈-alcoxi, ciclopropil-C₁₋₈-alquilo, ciclopropil-C₁₋₈-alcoxi, hidroxí-C₁₋₈-alcoxi, carbamoiloxi-C₁₋₈-alcoxi, piridilcarbamoiloxi-C₁₋₈-alcoxi, benzoiloxi-C₁₋₈-alcoxycarbonilo, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquilo, C₀₋₆-alquilo, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcoxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquilo, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, hidroxí-C₁₋₈-alquilo, hidroxí-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, hidroxí-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquilo, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarboniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilcarboniloxi-C₁₋₈-alcoxi, ciano-C₁₋₈-alquilo, ciano-C₁₋₈-alcoxi, 2-oxooxazolidinilo-C₁₋₈-alquilo, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-carbonil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxycarbonil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcoxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-

alquilo, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcoxi, amino-C₁₋₈-alquilo, amino-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcoxi, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcoxi, carboxi-C₁₋₈-alquilo, carboxi-C₁₋₈-alcoxi, carboxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilcarbonilacil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcoxicarbonil-amino, (N-hidroxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquilo, (N-hidroxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi, (N-hidroxi)aminocarbonil-C₁₋₈-alquilo, (N-hidroxi)aminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonilo-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi, (N-C₁₋₈-alcoxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquilo, (N-C₁₋₈-alcoxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcoxi, (N-pacil)-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilamino, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilcarbamoilo, (N-C₁₋₈-alquilo)-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilcarbamoilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilcarbonilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, 1-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilimidazol-2-ilo, 1-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-5-ilo, 5-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-1-ilo, 2-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquil-4-oxo-imidazol-1-ilo, carbamoil-C₁₋₈-alquilo, carbamoil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₈-alquilcarbamoilo, C₁₋₈-alquilamidinilo, acetamidinil-C₁₋₈-alquilo, O-metil-oximil-C₁₋₈-alquilo, O,N-dimetilhidroxil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alcanoilo, aril-C₁₋₈-alcanoilo, heterociclil-C₁₋₈-alcanoilo; e também piridilo, piridiloxi, piridiltio, piridilamino, piridil-C₁₋₈-alquilo, piridil-C₁₋₈-alcoxi, pirimidinilo, pirimidiniloxi,

pirimidiniltio, pirimidinilamino, pirimidinil-C₁₋₈-alquilo, pirimidinil-C₁₋₈-alcoxi, tienilo, tienil-C₁₋₈-alquilo, tienil-C₁₋₈-alcoxi, furilo, furil-C₁₋₈-alquilo, furil-C₁₋₈-alcoxi, cada um opcionalmente substituído por halogênio, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi ou dihidroxi-C₁₋₈-alquilamino-carbonilo.

O termo heterociclilo denota um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4-8-membros, de preferência particularmente de 5- ou 6-membros, um sistema de anel bicíclico, saturado ou insaturado, de 7-12 membros, de preferência particularmente de 9- ou 10 membros e também um sistema de anel tricíclico saturado ou insaturado de 7-12 membros, tendo em cada caso desde 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 ou 2 átomos de enxofre ou oxigênio e compreendendo um átomo N, O ou S em pelo menos um anel, sendo também possível para adicionais átomos de N, O ou S estarem também presentes no mesmo anel. Os referidos radicais podem ser não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo uma ou duas vezes. É também possível para uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes estarem presentes. São substituintes preferidos (no caso de radicais heterociclilo insaturados) alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, óxido, azoto, halogênio, e substituintes como definido anteriormente para radicais arilo, ou (no caso de radicais heterociclilo saturados) alquilo e alcoxi. Exemplos de radicais heterociclilo são piridilo, tienilo, pirazinilo, triazoleilo, imidazolilo, benzotiazolilo, furilo,

piranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirimidino, morfolino, quinazolino, quinolino, quinoxalino, isoquinolino, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, benzo[b]tienino, isobenzofuranilo, benzoimidazolilo, 2-oxobenzimidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolilo, 2-oxo-1H-quinolino, 2H-cromenilo, 2-oxo-2H-cromenilo, 1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromenilo, 2-oxo-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c]cromenilo, pirrolilo, 2-oxodihidrobenzo[d][1,3]oxazinilo, 4-oxodihidroimidazolilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]triazinilo, 3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazinilo, tetrahydroquinoxalino, 1,1,3-trioxodihidro-2H-1λ⁶-benzo[1,4]tiazinilo, 1-oxopiridilo, dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, 2-oxotetrahidro-benzo[e][1,4]diazepino, 2-oxodihidrobenzo[e][1,4]diazepino, 1H-pirrolizino, ftalazino, 1-oxo-3H-isobenzofuranilo, 4-oxo-3H-tieno[2,3-d]pirimidino, 3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazinilo, [1,5]naftirilo, dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 1,1-dioxodihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinilo, dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo-oxazolilo, 2-oxobenzooxazolilo, 2-oxo-1,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2-oxodihidro-1H-quinazolino, indazolilo ou benzofuranilo. Exemplos de radicais heterociclilo substituídos são nitrobenzotiazolilo, feniltetrazolilo, feniloxadiazolilo, fenilpiperidino, fenilpiperazino, fenilpirrolidino, tieniloxadiazolilo, furaniloxadiazolilo, benziloxidiazolilo ou feniloxazolilo. Exemplos de radicais heterociclilo substituídos são dioxolanilo, dioxanilo, ditiolanilo, ditiano,

pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 3,4-dihidroxipirrolidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, 4-oxotiomorfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, tetrahidropiranilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxotetrahidropirimidinilo.

No caso em que R^{4a} e R^9 , os radicais arilo, aroilo e heterociclilo podem ser adicionalmente substituídos por heterociclilalquilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxialquilo ou heterociclilo por exemplo piperidinoalquilo, piperidinoalcoxi, piperidinoalcoxialquilo, morfolinoalquilo, morfolinoalcoxi, morfolinoalcoxialquilo, piperazinoalquilo, piperazinoalcoxi, piperazinoalcoxialquilo, [1,2,4]-triazole-1-ilalquilo, [1,2,4]-triazole-1-ilalcoxi, [1,2,4]-triazole-4-ilalquilo, [1,2,4]-triazole-4-ilalcoxi, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcoxi, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilalcoxi, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalquilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilalcoxi, tetrazol-1-ilalquilo, tetrazol-1-ilalcoxi, tetrazol-2-ilalquilo, tetrazol-2-ilalcoxi, tetrazol-5-ilalquilo, tetrazol-5-ilalcoxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquilo, 5-metiltetrazol-1-ilalcoxi, tiazol-4-ilalquilo, tiazol-4-ilalcoxi, oxazol-4-ilalquilo, oxazol-4-ilalcoxi,

2-oxopirrolidinilalquilo, 2-oxopirrolidinilalcoxi, imidazolilalquilo, imidazolilalcoxi, 2-metilimidazolilalquilo, 2-metilimidazolilalcoxi, N-metilpiperazinalquilo, N-metilpiperazinalcoxi, N-metilpiperazinalcoxialquilo, e também alquilaminoalquilo, alquilaminoalcoxi, alquilaminoalcoxialquilo, mono- e polihidroxi-alquilo, -alcoxi, -alcoxialquilo e -alcoxialcoxi, carbamoilalquiloxi, C₁₋₈-alcoxi, amino-C₁₋₈-alcoxi, hidroxii-C₁₋₈-alcoxi, dioxolanilo, ditiolanilo, ditianilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 3,4-dihidroxipirrolidinilo, 3-acetamidometilpirrolidinilo, 3-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilpirrolidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, 4-oxotiomorfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo[1,3]oxazinilo, 2-oxotetrahidropirimidinilo, ou pelo radical -O-CH₂CH(OH)CH₂NR_x em que NR_x é um radical mono- ou di-C₁₋₈-alquilamino, piperidino, morfolino, piperazino ou N-metilpiperazino.

Exemplos de anéis heterocíclicos de 5- ou 6-membros representados por NR⁵R⁶ são pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 3,4-dihidroxipirrolidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, 4-oxotiomorfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo,

2-oxoimidazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinilo, 2-oxotetrahidropirimidinilo. Exemplos de anéis de 3-7-membros representados por CR^7R^8 são ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditiolanilo e 1,3-ditianilo.

O termo polihidroxiálquilo denota radicais C_{1-7} -álquilo os quais podem ser substituídos por grupos hidroxilo, por exemplo glicerilo, arabitilo, sorbitilo.

Halogénio ou halo denotam, por exemplo, flúor, cloro ou bromo, ou um radical singularmente, multiplamente ou completamente substituído por flúor, cloro ou bromo.

Sais são primeiramente utilizáveis farmacêuticamente ou sais não tóxicos de compostos de fórmula (I) ou fórmula (II). O termo "sais farmacêuticamente utilizáveis" compreendem sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico.

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 são formados, por exemplo, a partir de compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um grupo ácido, por exemplo um grupo carboxilo ou sulfo, e são, por exemplo, os seus sais com bases adequadas tais como sais de metal não-tóxico derivados de metais do grupo Ia, Ib e IIa e IIb do Periodic Table of the Elements, por exemplo metal alcalino, em particular sais de lítio, sódio, ou potássio, sais de metal alcalino terrosos, por exemplo sais de magnésio ou cálcio, e também sais de zinco e sais de amónio, incluindo os sais que são formados com aminas orgânicas, tais como mono-, di- ou trialquilaminas opcionalmente substituídas por hidroxil, em particular mono-, di- ou tri(alquilo inferior)aminas, ou com bases amónio quaternário, por exemplo, metil-, etil-, dietil- ou trietilaminas, mono-, bis- ou tris(2-hidroxil(alquilo inferior)aminas, tais como etanol- dietanol- ou trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina ou 2-hidroxil-terc-butilamina, N,N-di(alquilo inferior)amina, tais como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amónio quaternário tais como hidróxido tetrabutilamónio. Os compostos de 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 hidrohálico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico com substituição de um ou ambos os protões, ácido fosfórico com substituição de um ou mais protões, por

exemplo ácido ortofosfórico ou ácido metafosfórico, ou ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílico, sulfônico ou fosfórico orgânico ou ácidos sulfâmico N-substituído, por exemplo, actico, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, e também ácidos amino, por exemplo os ácidos alfa-amino mencionados anteriormente, 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, glucose 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfâmico (com formação de ciclamatos) ou com outros compostos acídicos tais como ácido ascórbico. Compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) tendo grupos acídicos e básicos também podem formar sais internos.

Sais obtidos podem ser convertidos em outros sais de uma maneira conhecida per se, sais de adição de ácido, por exemplo, tratando com um sal de metal adequado tal como um sal de sódio, bário ou prata, de outro ácido num solvente adequado no qual um sal inorgânico que se

forma é insolúvel e deste modo separa-se do equilíbrio da reacção, e sais de base pela libertação do ácido livre e reformação de sal.

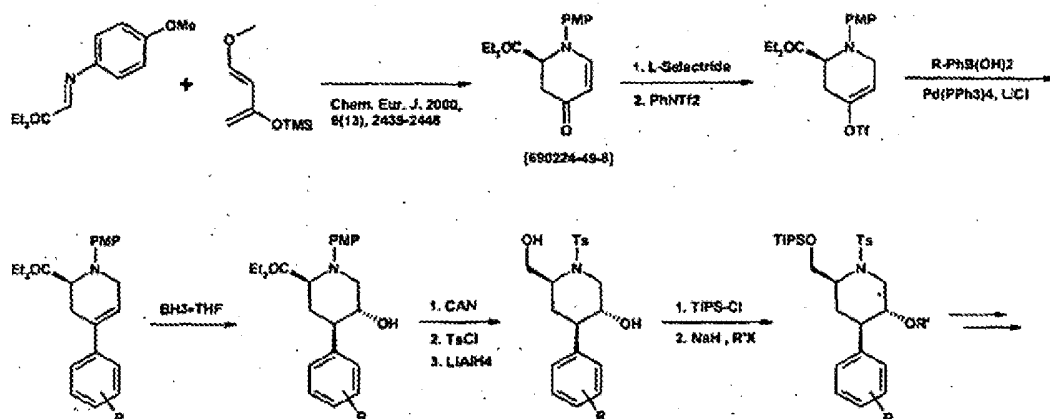
Os compostos de fórmula (I) e (II), incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma de hidratos do solvente utilizado por cristalização.

Para o isolamento e purificação, sais inadequados farmacologicamente também podem encontrar utilização.

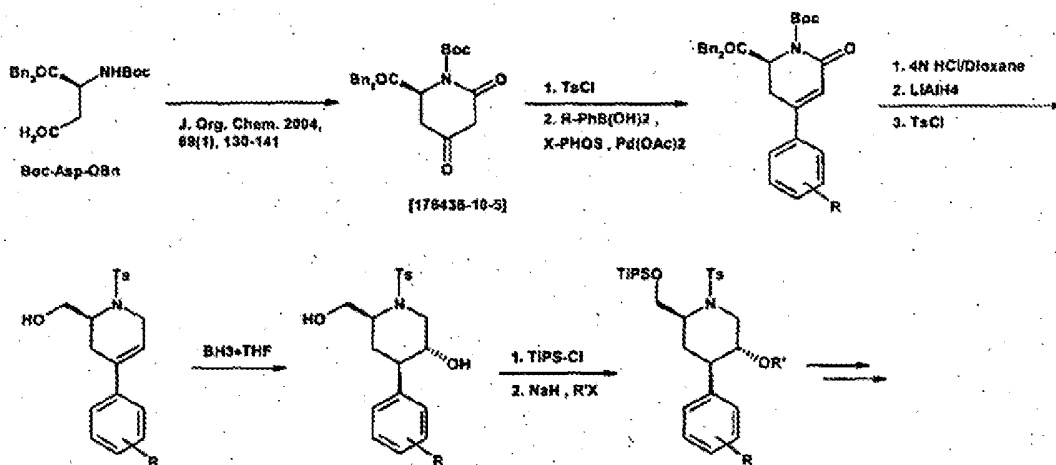
Os compostos das fórmulas (I) e (II) também incluem os compostos nos quais um ou mais átomos são substituídos pelo seus isótopos estáveis, não radioactivos; por exemplo um átomo por deutério.

Os compostos das fórmulas (I) ou (II) podem ser preparados de uma maneira semelhante aos processos de preparação revelados na literatura. Processos preferidos para a preparação de compostos puros opticamente da fórmula (I) ou (II) consiste na construção da armação da necessária piperidina multiplamente substituída e os seus precursores via ou (i) uma reacção quiral aza-Diels-Alder de um derivado de imina com um dieno (ver Chemistry-A European Journal 2000, 6(13), 2435-2448 e referencias aqui citadas) [Scheme 1] ou (ii) condensação de um derivado ácido quiral com ácido Meldrum seguido de cristalização (ver Journal of Organic Chemistry 2004, 69(1), 130-141 e

referencias aqui citadas) [Scheme 2]. No caso da aproximação anterior, a presença de quantidades não-estoiquiométricas de uma amina (por exemplo trietilamina) é crucial para se obterem produtos de alta pureza óptica. Este componente amina pode ou estar presente na diena comercialmente disponível (por exemplo Danishefsky's diene from Aldrich) ou adicionar exogenamente. Detalhes de variantes de preparação específica podem ser tomados como exemplos.



Esquema 1



Esquema 2

Os compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) têm pelo menos três átomos de carbono e podem portanto estar na forma de diastereómeros opticamente puros, misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos, misturas de racematos diastereoméricos ou como meso compostos. O invento compreende todas estas formas. Misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos podem ser separados por processos habituais. Por exemplo por coluna cromatográfica, cromatografia de camada fina, HPLC.

Os compostos das fórmulas (I) e (II) também podem ser preparados em forma opticamente pura. A separação em antípodas pode ser efectuada por processos conhecidos per se, ou de preferência num estágio sintético anterior por formação de sal com ácido opticamente activo, por exemplo ácido (+)- ou (-)-mandélico e separação dos sais diastereoméricos por cristalização fraccional, ou preferivelmente num estágio relativamente posterior derivatizando com um bloco de construção auxiliar quiral, por exemplo cloreto (+)- ou (-)-canfanoilo, e separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e ou cristalização e subsequente clivagem das ligações para dar o auxiliar quiral. Os sais diastereoméricos puros e derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta da piperidina presente com processos espectroscópicos comuns, e espectroscopia raio-X e, cristais singulares constitui um particular processo adequado.

É possível para a configuração em centros quiral individuais num composto das fórmulas (I) ou (II) ser invertido selectivamente. Por exemplo, a configuração de átomos de carbono assimétricos que suportam substituintes nucleofílicos, tais como amino ou hidroxilo, podem ser invertidos por substituição nucleofílica de segunda ordem, se for apropriado depois da conversão do substituinte nucleofílico ligado num grupo dissociável nucleofúgico adequado e reacção com um reagente o qual introduz os substituintes originais, ou a configuração em átomos de carbono tendo grupos hidroxilo pode ser invertida por oxidação e redução, analogamente ao processo na Patente Europeia EP-A-0 236 734. É também vantajoso a modificação funcional reactiva do grupo hidroxilo e sua subsequente substituição por hidroxilo com inversão de configuração.

Os compostos das fórmulas (I) ou (II) também incluem compostos em que um ou mais átomos são substituídos pelos seus isotópos estáveis não-radioactivos (por exemplo hidrogénio por deutério).

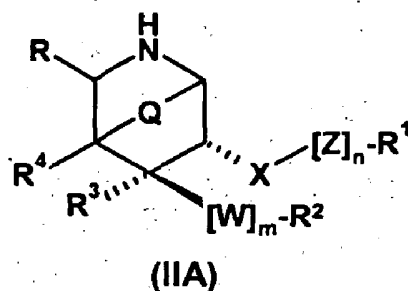
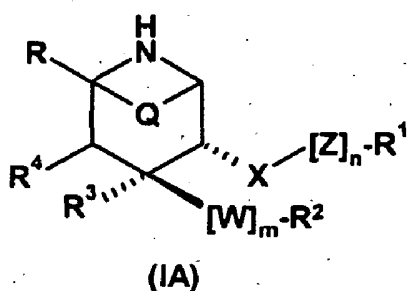
Derivados prodroga dos compostos descritos no presente contexto são seus derivados os quais, em aplicação in vivo, libertam o composto original por um processo químico ou fisiológico. Uma prodroga pode ser convertida no composto original, por exemplo, quando um pH fisiológico é conseguido ou por conversão enzimática. Derivados prodroga podem, por exemplo, ser ésteres de ácidos carboxílicos disponíveis livremente, derivados S- e

O-acilo de tioles, álcoois e fenóis, e o grupo acilo é como definido no presente contexto. A preferência é dada a derivados éster utilizáveis farmacêuticamente os quais são convertidos por solvólise num meio fisiológico no ácido carboxílico original, por exemplo ésteres alquilo inferior, ésteres cicloalquilo, ésteres alqueno inferior, ésteres benzilo, mono- ou dissustituídos ésteres alquilo inferior como ésteres ω -(amino, mono- ou dialquilamino, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior)alquilo ou tal como ésteres α -(alcanoiloxi, alcóxicarbonilo ou dialquilaminocarbonilo)-alquilo; tais como, ésteres pivaloiloximetilo e ésteres semelhantes são utilizados de uma maneira convencional.

Devido à relação próxima entre um composto livre, um derivado prodroga e um composto sal, um determinado composto neste invento também inclui este derivado prodroga e forma de sal, em que estes são possíveis e apropriados.

Os grupos compostos mencionados seguidamente não devem ser considerados como fechados, mas preferivelmente partes deste grupo de compostos podem ser trocados uma por outros ou com as definições dadas anteriormente ou omitidas, de uma maneira sensível, por exemplo para substituir as definições gerais ou mais específicas. As definições são válidas de acordo com princípios químicos gerais, tais 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 anteriormente para os compostos das fórmulas (I) e (II).

Um grupo adicional preferido de compostos da fórmula (I) ou (II), ou mais preferivelmente da fórmula (IA) ou (IIA), são os compostos em que

R é C₂₋₈-alquenilo, C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquinilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₀₋₈-alquilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carboxil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente O-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₀₋₈-alquilo ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, de preferência por 1-4 C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxicarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanilo, C₁₋₈-

alquilsulfinilo, aril-C₀₋₈-alcoxi, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, arilo, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, aril-amino, ciano, C₃₋₈-cicloalcoxi, halogénio, heterociclílico-C₀₋₈-alquilo, heterociclílico-C₀₋₆-alcoxi, heterociclílico-C₀₋₈-alquilamino, heterociclílico-carbonil, hidroxilo, amino opcionalmente N-mono ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou -N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, sulfamoilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo opcionalmente N-C₁₋₈-alquilado, N-arilado ou substituído por N-heterociclílico, oxo, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

R' é 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo ou 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo substituído por pelo menos um substituinte seleccionado a partir de C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo

R² é fenilo, ciclohexilo, tetrazolilo, naftilo ou acenaftilo, cada um dos referidos radicais pode ser não substituído ou substituído, de preferência por 1-3 grupos C₁₋₈-alcanoiloxi-C₁₋₈-alquil-C₁₋₂-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxycarbonilo, C₁₋₈-alcoxi-carboniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, carboxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi-

C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, ciano, ciano-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halo-C₁₋₈-alquilo, halogênio, hidroxí-C₁₋₈-alquilo, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi ou trifluorometilo, ou um grupo C₁₋₈-alquilenodioxí, e/ou por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada um independentemente uma ligação, C₁₋₈-alquilenó, C₂₋₈-alquêníleno ou C₂₋₈-alquíníleno, C₃₋₈-cicloalquénó ou estão ausentes;

T1, T2, T3 e T4 são cada um independentemente

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

(b) -CH(OH)-

(c) -CH/OR⁶)-

(d) -CH(NR⁵R⁸)-

(e) -CO-

(f) -CR⁷R⁸-

(g) -O- ou -NR⁶-

(h) -S(O)₀₋₂-

(i) -SO₂NR⁶-

(j) -NR⁶SO₂-

(k) -CONR⁶-

(l) -NR⁶CO-

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O-

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

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

R^3 é hidrogénio, hidroxilo, C_{1-8} -alcoxi ou C_{2-8} -alqueniloxi;

R^4 é hidrogénio, C_{1-8} -alcoxi, C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alcoxi, C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alquilo, C_{1-8} -alquilo, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquilo)- C_{1-8} -alcoxycarbonil-amino- C_{1-8} -alcoxi, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquilo)- C_{1-8} -alquilcarbonilamino- C_{1-8} -alcoxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquil)-amino- C_{1-8} -alcoxi, C_{3-8} -cicloalquiloxi, C_{3-8} -cicloalquiloxi- C_{1-8} -alcoxi, heterociclil- C_{1-8} -alcoxi, hidroxil, oxo ou hidroxil- C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alcoxi;

R^5 e R^6 são cada um independentemente hidrogénio, C_{1-8} -alquilo ou acilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, são um anel heterociclilo de 5- a 6-membros os quais podem conter um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre adicional;

R⁷ e R⁸, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, são um anel de 3-7 membros o qual pode conter um ou dois átomos -O- ou -S-;

R⁹ é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, acilo ou arilalquilo;

U é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, ciano, arilo ou heteroarilo;

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

X é oxigénio;

W é oxigénio ou enxofre se R³ é hidrogénio;

Z é C₁₋₈-alquilenos;

n é 1;

m é 0 ou 1;

e seus sais farmacologicamente utilizáveis.

É dada preferência adicionalmente a compostos das fórmulas (I), (IA), (II) e (IIA) na qual W está ausente (m é 0), e para os das fórmulas (I) e (IA) na qual Q está ausente.

Radicais R preferidos são C₁₋₈-alquilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₁₋₈-alquilo, carbamoyl-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₀₋₈-alquilo, heterociclilo-C₀₋₈-alquilo ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquilo N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado, cada um dos referidos radicais podem ser substituídos, de preferência por 1-4 C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-

alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanil, aril-C_{0-f8}-alcoxi, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, arilo, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, ciano, halogénio, heterociclilo, heterociclil-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclil-carbonilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoiloxi opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, hidroxilo, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, trifluorometoxi e trifluorometilo.

Exemplos de radicais R¹ muito particularmente preferidos são heterociclilo bicíclicos, consistindo um anel fenilo anulado num anel heterocíclico, tal como 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo ou 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, o qual pode ser substituído como especificado anteriormente, especialmente por pelo menos um substituinte seleccionado a partir de C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, e, onde o anel fenilo do sistema bicíclico está ligado a Z e pelo menos o anel feni-nori é substituído como especificado.

Radicais R² preferidos são fenilo e fenilo substituído por halogénio, hidroxilo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil, C₁₋₈-alquil-sulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-

alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-sulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi, C₁₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, heterociclílico-C₀₋₆-alcoxi, heterociclílico-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halo-C₁₋₈-alquilo, hidróxi-C₁₋₈-alquilo, ciano-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxycarbonilo ou C₁₋₈-alquilenodióxi.

Radicais R² os quais são igualmente preferidos são fenilo e halofenilo substituídos por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U em que L1 e L2 estão, preferivelmente ausentes ou C₁₋₈-alquilenos e L3 está ausente e U é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo; fenilpiperidinilo, fenilpiperazinilo, fenilpirrolidinilo, fenilo, é fenilo ou fenilpirrolidinilo cada um substituído por C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquiltio, C₁₋₈-alquilsulfinilo, C₁₋₈-alquilenodióxi, halogénio, benzoil-C₁₋₈-alquilo, halogénio-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcanoilóxi ou hidróxilo, ou é naftilo; piridilo, tienilo, pirazinilo, triazoleilo, imidazolilo, feniloxadiazolilo, tieniloxadiazolilo, furiloxadiazolilo, feniloxazolilo, benzotiazolilo, furilo, pirimidinilo, nitrobenztiazolilo, feniltetrazolilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo ou indolilo.

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

Exemplos de radicais R² particularmente preferidos são não substituído fenilo e fenilo e

halofenilo cada um substituído por C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquil-sulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquil-sulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo-C₀₋₆-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquilo-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, halogénio, heterociclílico-C₀₋₆-alcoxi, heterociclílico-C₀₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, N-(halofenil)pirrolidiniloxi, N-(halo-fenil)-pirrolidiniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxibenziloxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxifenoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxifenoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxifenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, halo-benziloxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halofenoxi-C₁₋₈-alquilo, halofenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi ou C₁₋₈-alquilbenziloxi-C₁₋₈-alcoxi.

Exemplos de radicais R² muito particularmente preferidos são fenilo e halofenilo cada um substituído por C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi,

C₁₋₈-lquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-sulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₀₋₆-alquilo-C₃₋₈-cicloalquilo-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, halogénio, heterociclil-C₀₋₆-alcoxi, heterociclil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi, N-(halo-fenil)-pirrolidiniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxibenziloxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxifenoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxifenoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxifenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, halo-benziloxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halofenoxi-C₁₋₈-alquilo, halofenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi ou C₁₋₈-alquilbenziloxi-C₁₋₈-alcoxi.

Também radicais R² muito particularmente preferidos são fenilo e halofenilo cada um substituído como definido anteriormente pelo que pelo menos um substituinte está na posição para relativa à ligação de R² com o resto da molécula. Substituintes preferidos na posição para relativa à ligação de R² com o resto da molécula—em R² são flúor, etilo, propilo, butilo, isobutilo, fenilo, metilsulfanilo, 2-metoxietilsulfanilo, 3-metoxipropilsulfanilo, 4-metoxibutilsulfanilo, 4-metoxi-3-metil-butilsulfanilo, aliloxi, metoxi, etoxi, propoxi, 4-metoxibutoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-ciclopropiloxiipropoxi, (2-metoxi-ciclopropil)metoximetil,

(2-metoximetil-ciclopropil)metoximetilo, 3-metilsulfenil-propoxi, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, 3-metoxi-propoximetilo, 2-metil-3-metilsulfanil-propoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-2-metil-propoximetilo, 2-metilsulfaniletoximetilo, metilsulfanilmetilo, 2-metoxietilsulfanilmetilo, 3-metoxi-propilsulfanilmetilo e ciclopropilsulfanilmetilo.

Um grupo de compostos muito particularmente preferidos de fórmula (I) ou (II), ou mais preferivelmente de fórmula (IA) ou (IIA), são compostos em que

R é C₁₋₈-alquilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₁₋₈-alquilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado, heterociclil-C₀₋₈-alquilo, ou heterociclil-carbonil-C₀₋₈-alquilo, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, de preferência por 1-4 C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanil, aril-C₀₋₈-alcoxi, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, arilo, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, ciano, halogênio, heterociclilo, heterociclil-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclil-carbonilo, carbamoilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoiloxi opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, hidroxilo, amino

opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

R¹ é 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo ou 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo o qual pode ser substituído como especificado anteriormente, especialmente por pelo menos um substituinte seleccionado a partir de C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo;

R² é fenilo ou halofenilo cada u substituído por C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquil-sulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquil-sulfanil-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₆-cicloalquil- C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, halogénio, heterociclíil-C₀₋₆-alcoxi, heterociclíil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquilo, N-(halofenil)pirrolidiniloxi, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxibenziloxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-fenoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxifenoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxifenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, halobenziloxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halofenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi ou C₁₋₈-alquil-benziloxi-C₁₋₈-alcoxi, pelo que pelo menos um substituinte

está na posição para relativa à ligação de R^2 com o resto da molécula. Substituintes preferidos na posição para relativa à ligação de R^2 com o resto da molécula—em R^2 são flúor, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, metilsulfanilo, 2-metoxietilsulfanilo, 3-metoxipropilsulfanilo, 4-metoxibutilsulfanilo, 4-metoxi-3-metil-butilsulfanilo, aliloxi, metoxi, etoxi, propoxi, 4-metoxibutiloxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-ciclopropiloxipropoxi, (2-metoxi-ciclopropil)metoximetilo, (2-metoximetil-ciclopropil)metoximetilo, 3-metilsulfanil-propoxi, metoximetilo, 3-metoxietoximetilo, 3-metoxi-propoximetilo, 2-metil)-3-metilsulfanil-propoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-2-metil-propoximetilo, 2-metilsulfaniletoximetilo, metilsulfanilmetilo, 2-metoxietilsulfanilmetilo, 3-metoxipropilsulfanilmetilo e ciclopropilsulfanilmetilo;

R^3 é hidrogénio;

R^4 é hidrogénio;

Q está ausente;

X é metileno;

Z é alquileno;

m = 0 e

n = 1

os compostos das fórmulas (I) e (II), ou de preferência da fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmacêuticamente aceitáveis têm acção de inibição na enzima renina natural. O último passa dos rins para o

sangue aí leva a clivagem de angiotensina para formar a decapeptida angiotensina I a qual é então clivada nos pulmões, nos rins e outros órgãos na octapeptida angiotensina II. Angiotensina II aumenta a pressão sanguínea ambas directamente por constricção arterial e indirectamente pela libertação de hormona aldosterona os quais inibem a libertação de ião de sódio a partir das glândulas supra renais, a qual está associada com um aumento de volume líquido extracelular. Este aumento pode ser atribuído à própria acção de angiotensina II ou da heptapeptida angiotensina III dela formada como uma clivagem produto. Inibidores da actividade enzimática de renina realizam uma redução na formação de angiotensina I e, como uma sua consequência, a formação de uma menor quantidade de angiotensina II. A concentração reduzida desta hormona peptida activa é a causa imediata de acção hipotensiva de inibidores de renina.

Um processo experimental de detecção de acção de inibidores de renina é por meio de testes in vitro, nos quais a redução da formação de angiotensina I dos sistemas diferentes (plasma humano, renina humana purificada em conjunto com substrato de renina sintética ou natural) é medida.

Um teste in vitro que é utilizado é aquele de acordo com Nussberger et. al.(1987) J. Cardiovascular Pharmacol. Vol. 9, p. 39-44 que se segue. Este teste mede a formação de angiotensina I em plasma humano. A

quantidade de angiotensina I formada é determinada num subsequente ensaio de radioimune. Acção que os inibidores têm na formação de angiotensina I é testada neste sistema pela adição de concentrações diferentes destas substâncias. O IC_{50} refere-se à concentração do particular inibidor que reduz a formação de angiotensina I por 50%. Os compostos do presente invento mostram acções de inibição nos sistemas in vitro num mínimo de concentrações de cerca de 10^{-3} até cerca de 10^{-10} mol/l.

São ilustrativos do invento os compostos dos exemplos 10, 12, 21, 33, 40, 53 e 120 inibem a formação de angiotensina I com valores IC_{50} numa gama de cerca de 10^{-5} até cerca de 10^{-7} mol/l.

Em animais depauperados de sal, inibidores de renina provocam um aumento da pressão sanguínea. Renina humana difere da renina de outras espécies. Para testar inibidores de renina humana, primatas (saguís, *Callithrix jacchus*) são utilizados, porque a renina humana e renina de primata são substancialmente homólogas na região enzimaticamente activa. No teste in vivo um é utilizado como se segue: os compostos em teste são testados em saguís normotensos de ambos os géneros e tendo um peso corporal de cerca de 350 g, os quais estão conscientes, capazes de se moverem livremente e nas suas gaiolas habituais. A pressão sanguínea e ritmo cardíaco são medidos utilizando um cateter na aorta descendente e gravados radiometricamente. A libertação endógena de

renina é estimulada pela combinação de uma dieta de 1-semana de sal reduzido com uma só injeção intr-muscular de furosemida (ácido 5-(amino-sulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzóico) (5 mg/Kg). 16 horas depois da injeção de furosemida, as substâncias em teste são administradas ou directamente na artéria femoral por meio de uma injeção canular ou no estômago por sonda como suspensão ou solução, e são avaliados o seu efeito na pressão sanguínea e ritmo cardíaco. Os compostos do presente invento reduzem efectivamente a pressão sanguínea no teste in vivo descrito em doses de cerca de 0,003 até cerca de 0,3 mg/Kg i.v. e em doses de cerca de 0,3 até cerca de 30 mg/Kg p.o.

Os compostos das fórmulas (I) ou (II), ou de preferência da fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem encontrar utilização 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 de açúcar, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, nasalmente, por exemplo na forma de sprays nasais, rectalmente, por exemplo na forma de supositórios, ou transdermicamente, por exemplo na forma de unguentos ou pachos. A administração também pode ser parenteral, tal como intramuscular ou intravenosa, por exemplo na forma de soluções de injeção,

Para preparar comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos com açúcar e cápsulas de gelatina dura, os compostos das fórmulas (I) ou (II), ou preferencialmente da fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser processados com excipientes inorgânicos ou orgânicos, farmaceuticamente inertes. Tais excipientes utilizados, por exemplo para comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina dura, podem ser lactose, amido, ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais etc. Excipientes adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, etc. Excipientes adequados para a preparação de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sucrose, açúcar invertido, glucose, etc. Excipientes adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol, óleos vegetais, ácidos de biliar, lecitina, etc.

Excipientes adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, etc. Preparações farmacêuticas podem adicionalmente também compreender conservantes, solubilizadores substâncias de aumento de viscosidade, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, adoçantes, corantes, de gosto, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, revestimentos e antioxidantes. Eles podem, também compreender outras substâncias terapeuticamente valiosas.

O presente invento adicionalmente fornece a utilização dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou de preferência da fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, no tratamento ou prevenção da hipertensão e insuficiência cardíaca, e também glaucoma, infarto cardíaco, insuficiência renal e restenose de mamíferos, especialmente seres humanos.

Os compostos das fórmulas (I) ou (II), ou de preferência da fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, também podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes que têm acção cardiovascular, por exemplo bloqueadores α - e β - tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, terazosin, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatadores tais como hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprussido, flosequinan etc.; antagonistas de cálcio tais como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, verapamil, gallopamil, nifedipina etc.; Inibidores ACE tais como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc.; activadores de potássio tais como pinacidil; anti-serotoninergicos tais como ketanserin; inibidores tromboxano-sintetase; inibidores endopeptidase neutra (inibidores NEP); antagonistas angiotensina II; e também diuréticos tais como droclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzetiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, trimteren, clortalidona etc.;

simpatolíticos tais como metildopa, donidina, guanabenz, reserpina; e outros agentes que são adequados para o tratamento de hipertensão, ataque cardíaco ou doenças vasculares em humanos e animais que estão associados a diabetes ou perturbações renais tais como insuficiência renal aguda ou crónica. Tais combinações podem ser empregues separadamente ou em preparações que compreendem uma pluralidade de componentes.

Substancias adicionais que podem ser utilizadas em combinação com os compostos das fórmulas (I) ou (II), ou de preferência da fórmula (IA) ou (IIA), são os compostos de classes (i) até (ix) na página 1 de WO 02/40007 (e também as preferências e exemplos aqui listados adicionalmente) e as substancias especificadas nas páginas 20 e 21 de WO 03/027091.

A dose pode variar dentro dos amplos limites e tem evidentemente que ser adaptada às circunstâncias individuais em cada caso individual. Geralmente, para administração oral, uma dose diária de cerca de 3 mg ate cerca de 3 g, de preferência cerca de 10 mg até 1 g, por exemplo cerca de 300 mg, por adulto (70 Kg), dividida de preferência em 1-3 doses individuais as quais podem, por exemplo, ser de igual tamanho, podem ser apropriadas, apesar do limite superior especificado poder ser excedido se for julgado apropriado; tipicamente, crianças recebem uma dose de acordo com a sua idade e peso corporal.

Exemplos

Os exemplos que se seguem ilustram o presente invento. Todas as temperaturas são referidas em graus Célsius, a pressão em mbar. A não ser que de outro modo seja estabelecido, as reacções têm lugar à temperatura ambiente. As abreviaturas "Rf=xx (A)" significa, por exemplo, que o valor Rf xx é obtido no sistema solvente A. A taxa dos solventes relativa de um para o outro é sempre referida em partes por volume. Os nomes químicos dos produtos intermediários e produtos finais são obtidos com a ajuda do programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature). Gradiente de HPLC em Hipersil BDS C-18 (5µm); coluna: 4 x 125 mm 90% água*/10% acetonitrilo até 0% água*/100% acetonitrilo* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min); *: contendo 0,1% ácido trifluoroacético.

As seguintes abreviaturas são utilizadas:

Rf relação de distancia que uma substancia percorre para a distancia do eluente desde o ponto de partida numa cromatografia de camada fina.

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

P. f. ponto de fusão (temperatura)

Procedimento Geral A (desprotecção N-Tos)

A uma solução agitada de 0,90 mmol "tosilamida" em 10 ml de metanol são adicionados 0,44 mmol sodiodihidrogenfosfato e 0,90 mmol de amálgama de sódio (10% Na) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 2-18 horas, diluída com água e extraída com acetato de etilo. 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 flash (SiO₂ 60F) para fornecer o composto em título.

Procedimento Geral B: (desprotecção N-p-Metoxifenil)

A uma solução agitada de 0,5 mmol "p-metoxianilin" em 10 ml de acetonitrilo/água (1:1) é adicionada uma solução de 1,43 mol de nitrato de amónio cérico em 5,0 ml de água a 0°C. A mistura é agitada durante 30 minutos, seguida da adição de 1,0g de sulfito de sódio. Depois de 30 minutos adicionais, a mistura é diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. A fase orgânica é seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para fornecer o composto em título.

Procedimento Geral C: (Redução BH_3)

A uma solução agitada de 1 mmol de "lactamo" em 3 ml de tetrahidrofurano é misturado com 2-4 mmol de tetrahidrofurano de borano (1M em tetrahidrofurano) e aquecido a 50°C durante 2-8 horas.

A mistura de reacção é temperada pela adição de 10 ml de metanol e concentrada sob pressão reduzida. O composto em título é obtido a partir do resíduo por meio de cromatografia flash (SiO_2 60F).

Procedimento Geral D: (Formação 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 mmol de trietilamina e 1,0 mmol de anidrido cíclico de ácido tri-propilfosfónico [68957-94-8] (50% em acetato de etilo) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 1-3 horas, diluída com diclorometano, lavada com 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 flash (SiO_2 60F) para fornecer o composto em título.

Processo Geral E (Hidrogenação)

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

Processo Geral F: (Mesilação)

A uma solução agitada de 1 mmol de "álcool" em 10 ml de diclorometano são adicionados 5 mmol de trietilamina e 2 mmol de cloreto metansulfonilo a 0°C. A mistura de reacção é deixada agitar durante 1 hora, é diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 1N e seca sobre sulfato de sódio. O solvente é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título ou é directamente utilizado na fase seguinte sem qualquer purificação adicional.

Exemplo 1

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

A uma solução agitada de 0,10 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico em 10 ml de tetrahidrofurano são adicionados 17,0 mg de hidreto alumínio de lítio a 0°C. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora a esta temperatura, diluída com éter metil terc-butílico e temperada pela adição de 2,0 ml de solução aquosa saturada de sulfato de sódio. A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente, filtrada e seca sobre sulfato de sódio. O solvente é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral B, 0,3 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,15 (diclorometano-metanol-25% amónio conc. 200:10:1); R_t = 3,53.

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

A uma solução agitada de 5,20 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico e 5,62 g éster 4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil de ácido 2,2,2-tricloro-acetamídico a -30°C. A mistura de reacção é deixada agitar durante mais uma hora a esta temperatura e depois é deixada aquecer até 0°C dentro de 2 horas. A mistura é temperada pela adição de hidróxido de sódio a 2N, extraída com diclorometano, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f=0,15 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,73.

c) éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico

A uma solução agitada de 19,5 g de éster etílico de ácido (S)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico em 400 ml de tetrahidrofurano são adicionados 56 ml de uma solução de borano-tetrahidrofurano (1M) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é aquecida a 40°C durante 2-6 horas, arrefecida até à temperatura ambiente, e temperada pela adição de 50 ml de solução de hidróxido de sódio a 2N e 100 ml de 30% d solução de peróxido de hidrogénio. A fase orgânica é

separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO_2 60F) para produzir o composto em título como um sólido amarelo. $R_f = 0,33$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 3,58$.

d) Éster etílico de ácido (S)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico

A uma suspensão de 38,0g de éster etílico de ácido (S)-1-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometanossulfonilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico, 18,1 g de ácido 4-metoxifenilborónico, 6,45 g de cloreto de lítio em 300 ml de dimetoxietano são adicionados 100 ml de etanol, 160 ml de solução carbonato de sódio a 2N e 2,22 g de tetraquis-(trifenilfosfina)paládio. A mistura de reacção é aquecida a 75°C durante 3-6-horas e deixada arrefecer até à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção é filtrada e a massa filtrada é redissolvida em diclorometano e água. A suspensão é filtrada de novo e a fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto em título como um sólido incolor. $R_f = 0,25$ (EtOAc-heptano 1:4); $R_t = 5,00$.

e) éster etílico de ácido (S)-1-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometanossulfonilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico

A uma solução agitada de 0,94g de éster etílico de ácido (S)-1-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridina-2-carboxílico [690224-49-8] em 20 ml de tetrahidrofurano 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 1 hora e uma solução de 1,18 g de N-feniltrifluorometanossulfonamida (Fluka 78175) em 8 ml de tetrahidrofurano é adicionada e a mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (óxido de alumínio, Fluka 06290) para produzir o composto em título como um sólido castanho. Rf= 0,2 (EtOAc-heptano 1:9); Rt = 5,14.

f) Éster 4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetílico de ácido 2,2,2-tricloro-acetimídico

A uma solução agitada de 8,50 g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona em 200 ml de éter dietílico é adicionado 1,28 g de hidreto de sódio a 0°C. A mistura é agitada durante 1 hora e concentrada até secar sob pressão reduzida para produzir um óleo castanho, o qual não é adicionalmente purificado e directamente utilizado na fase seguinte. Rf = 0,5 (EtOAc-heptano 1:1).

g) 6-Hidroximetil-4-(3-metoxi-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 0,033g de iodeto de potássio em 150 ml de acetonitrilo é aquecida ao refluxo durante 72 horas. A mistura de reacção é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, é filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂60F) para produzir o composto em título. Rf = 0,60 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 2,74.

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

A uma mistura de 6,9 g de éster metílico de ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carboxílico [604756-32-3] em 230 ml de tetrahidrofurano são adicionados 88,9 ml de hidreto de diisobutilalumínio (1,5M em tolueno) a -40°C. A mistura de reacção é agitada durante 1,5 horas a -40°C até -20°C e deitada em 150 ml de ácido clorídrico a 2N. A fase orgânica é separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é cristalizado a partir de etanol para produzir o composto em título como um sólido bege. Rf = 0,16 (EtOAc-heptan 2:1); Rt = 2,23, m.p.: 186-187°C.

Exemplo 2

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

De acordo com o processo geral B, 0,1g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico (do exemplo 1b) são utilizados. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título.

Exemplo 3

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

De acordo com o processo geral E, 0,05g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-[(bifenil-3-ilmetil)-carbamoil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 0,07g de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-carboxílico e 3-fenilbenzilamina são feitos reagir para produzir o composto em título como um sólido incolor. Rf= 0,15 (EtOAc-heptan 1:1); Rt = 5,62.

b) Éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico

A uma solução de 1,5 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico (do exemplo 2) em 60 ml de metano-tetrahidrofurano-água 1:1:1 são adicionados 2,85ml de uma solução de hidróxido de lítio a 1N a 0°C. A agitação continua durante 2 horas adicionais à temperatura ambiente, seguida da adição de 40 ml de acetato de etilo, 20 ml de solução aquosa saturada de carbonato de sódio e 0,42 ml de clorofromato de benzilo. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora, diluída com acetato de etilo 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,13 (EtOAc); R_t = 4,77.

Exemplo 4

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

De acordo com o processo geral E, 0,08g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenil-pirroidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o processo geral D, 0,10g de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (do exemplo 3b) e 3-fenilpirrolidina são feitos reagir para produzir o

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

Exemplo 5

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

De acordo com o processo geral E, 0,06g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-2-metilcarbamoil-piperidina-2-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 0,05g de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (do exemplo 3b) e hidrocloreto de metilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,50$ (diclorometano-metanol 9:1); $R_t = 4,52$.

Exemplo 6

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

De acordo com o processo geral E, 0,06g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carbamoil-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 0,51 g de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (do exemplo 3b) em 1 ml de diclorometano são adicionados 1,2 ml de trietilamina e 0,79 ml de cloroformato. A mistura de reacção é agitada durante 10 minutos, seguida da adição de 2 ml de amoníaco concentrado a 25%. Depois de 10 minutos adicionais a mistura de reacção é diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 05N e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F)

para produzir o composto em título como um óleo amarelo.
Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,50.

Exemplo 7

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

De acordo com o processo geral E, 0,05g de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (do exemplo 3b) são utilizados para produzir o composto em título.

Exemplo 8

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

De acordo com o processo geral E, 28,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbamoil-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbamoil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

Semelhante ao exemplo 6a, 50,0 mg de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (do exemplo 3b) são deixados reagir com dimetilamina para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,04 (diclorometano-metanol 98:2); Rt = 4,85.

Exemplo 9

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

De acordo com o processo geral E, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetilcarbamoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 42,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico e metil-quinolin-2-ilmetil-amina [136727-11-2] são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4,69.

b) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 45 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-diazo-acetil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico em 10 ml de tetra-hidrofurano 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 reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante outras 2 horas, diluída com éter metil terc-butílico e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash

(SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,25 (EtOAc); R_t = 4,82.

c) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-diazo-acetil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 0,1 g de éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-carboxílico (do exemplo 3b) em 10 ml de tetrahidrofurano são adicionados 0,023 ml de trietilamina e 0,014 ml de cloroformato de etilo a -15°C. A mistura de reacção é deixada aquecer a 0°C, agitada durante 30 minutos a esta temperatura e arrefecida a -10°C, seguida da adição de 20 ml de uma solução de diazometano em éter dietílico (1,5%). A mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite, diluída com éter metil terc-butílico e a fase orgânica com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto em título depois cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um óleo amarelo. R_f = 0,16 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,12.

Exemplo 10

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

De acordo com o processo geral E, 52,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-metilcarbamoilmetil-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado com se segue:

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

Semelhante ao exemplo 6a, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) reagiu com metilamina para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,35 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,57.

Exemplo 11

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

De acordo com o processo geral E, 68,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbamoilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título. O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbamoilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

Semelhante ao exemplo 6a, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) são feitos reagir com dimetilamina para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,40 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,82.

Exemplo 12

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

De acordo com o processo geral E, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(benzilcarbamoil-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(benzilcarbamoil-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o processo geral D, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) são feitos reagir com benzilamina para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 5,17.

Exemplo 13

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

De acordo com o processo geral E, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-[(benzil-metil-carbamoil)-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-[(Benzil-metil-carbamoil)-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o processo geral D, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) é feito reagir com benzil metil amina para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,11 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,47.

Exemplo 14

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

De acordo com o processo geral E, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-{[(1H-indol-3-ilmetil)-metilcarbamoil]metil}-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-

ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-{[(1H-indol-3-ilmetil)-metil-carbamoil]metil}-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o processo geral D, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) são feitos reagir com (1H-indol-3-ilmetil)-metilamina [36284-95-4] para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5,23.

Exemplo 15

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

De acordo com o processo geral E, 70,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 0,10 g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) em 0,8 ml de tetrahidrofurano são adicionados 0,31 ml de uma solução de borano tetrahidrofurano (1M) a 50°C. A mistura de reacção é agitada durante 2 horas a esta temperatura, deixada arrefecer até à temperatura ambiente e temperada pela adição de metanol. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 4,95.

Exemplo 16

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

De acordo com o processo geral E, 45,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-{[metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-

ilmetil)carbamoil]-metil}-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximeyil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) são feitos reagir com metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-amina [137898-62-5] para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,65 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,59.

Exemplo 17

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

De acordo com o processo geral E, 64,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbamoil)-metil]-

piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 9b) são feitos reagir com metil-quinolin-2-ilmetilamina [5760-20-3] para produzir o composto em título como um sólido amarelo. Rf = 0,25 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,52.

Exemplo 18

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

De acordo com o processo geral E, 47,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metoxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 0,10 g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico e, 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 0,060 ml de uma solução a 5M de metóxido de sódio em metanol à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi agitada durante 5 horas, diluída com éter metil terc-butílico, lavada com ácido clorídrico a 1N 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo ligeiramente castanho. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,47.

b) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o processo geral F, 0,35 g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 15a) são utilizados para produzir o composto em

título como um óleo ligeiramente castanho. Rf = 0,15 (diclorometano-metanol 10.1); Rt = 5,16.

Exemplo 19

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

De acordo com o processo geral E, 70,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-metilcarbamoil-etil)piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-metilcarbamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico

Semelhante ao exemplo 6a, 80,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são feitos reagir com metilamina para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,35 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,69.

b) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

Uma solução agitada de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-ciano-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico em 20 ml de etanol e 20 ml de hidróxido de sódio a 2N é aquecido até 85°C durante a noite. A mistura de reacção é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, acidificada pela adição de solução a 1N de ácido clorídrico e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (diclorometano-metanol 10:1); R_t = 4,85.

c) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-ciano-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de 0,90 g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-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 a 50°C durante 4 horas. A mistura de reacção é

diluída com água, extraída com acetato de etilo, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 1.1); R_t = 5,20.

Exemplo 20

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

De acordo com o processo geral E, 0,11 g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-fenilcarbamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-fenilcarbamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o processo geral D, 0,10 g de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do

exemplo 19b) e anilina são feitos reagir para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 10.1); Rt = 5,40.

Exemplo 21

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

De acordo com o processo geral E, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-benzoilamino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-benzoilamino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico

De acordo com o processo geral D, 50,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-amino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são feitos reagir com ácido benzóico para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um

óleo incolor. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 5,33.

b) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-amino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 70,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico em 4,0 ml de tetrahidrofurano e 0,4 ml de água são adicionados 30 mg de trifenilfosfina. A mistura de reacção é agitada durante 2 dias à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,05 (diclorometano-metanol 10.1); Rt = 4,27.

c) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 98,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-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 à temperatura ambiente. A mistura de reacção é

diluída com água, extraída com éter metil terc-butílico, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,47 (EtOAc-heptano 1.1); R_t = 5,65.

Exemplo 22

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

De acordo com o processo geral E, 75 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-dimetilcarbamoil-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-dimetilcarbamoil-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

Semelhante ao exemplo 6a, 80,0 mg de éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (exemplo 19b) são feitos reagir com dimetilamina para

produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,35 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,93.

Exemplo 23

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

De acordo com o processo geral E, 90,0 mg de éster benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenoxi-propil)-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster benzílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenoxi-propil)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de 120 mg de éster benzílico de ácido (2R,4R,5R)-2-(3-hidroxi-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico em 8 ml de tetrahidrofurano são adicionados 36,5 mg de trifenilfosfina e 0,052 ml de diisopropilazodicarboxilato à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F)

para produzir o composto em título como um óleo incolor.
Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 6,06.

b) Éster benzílico de ácido (2R,4R,5R)-2-(3-hidroxi-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico

Semelhante ao exemplo 15a, 0,2 g de éster benzílico de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (do exemplo 19b) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf= 0,50 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4,91.

Exemplo 24

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

De acordo com o processo geral A, 128 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(3-fenil-propoximetil)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 158 mg [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-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 tetrabutylamóniiodeto à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante a noite, diluída com água, extraída com éter metil terc-butílico 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 1:2); R_t = 6,11.

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

Semelhante ao exemplo 1, 0,45 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico são feitos reagir com hidreto de alumínio e lítio para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,3 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 4,82.

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

A uma solução de 1,51 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico (do exemplo 1a) em 25 ml de diclorometano são adicionados 1,97 ml de trietilamina, 3,5 mg de 4-dimetilaminopiridina e 0,57 g de 4-toluenosulfonilcloreto a 0°C. A mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite, diluída com água e ácido clorídrico a 1N 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f= 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,44.

Síntese alternativa para exemplo 24b:

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

A uma solução de 17,09 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4-]oxazina em 200 ml

de tetrahidrofurano são adicionados 42 ml de uma solução a 1N de fluoreto de tetrabutílamônio em tetrahidrofurano à temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto em bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo claro. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 4,82.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral C, 19,0 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4-]oxazin-3-ona são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash como um óleo amarelo dourado. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:2); R_t = 6,44.

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

A uma solução agitada de 22,65 g de (3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-ol, 11,6 g de 6-bromometil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona e 16,56 g de iodeto tetrabutylamônio em 200 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 1,63 g de hidreto de sódio à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, deitada em água gelada e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo claro. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 6,74.

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

A uma solução agitada de 19,3 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol em 400 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 10,9 ml de imidazol e 6,79 g de triisopropilclorsilano à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante a noite, diluída com ácido clorídrico a 1N e é extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sobre pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para

produzir o composto em título como um óleo amarelo claro.
Rf = 0,60 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6,39.

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

A uma solução agitada de 108,1 g de [(S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-il]metanol em 1000 ml de tetrahidrofurano são adicionados 504 ml de uma solução de borano-tetrahidrofurano (1M) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é aquecida até 40°C durante 2-6 horas, arrefecida até à temperatura ambiente, e temperada pela adição de 150 ml de solução de hidróxido de sódio a 2N e 150 ml de 30% de solução de peróxido de hidrogénio. A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um sólido branco. Rf = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 3,67.

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

A uma solução de 72,0 g de [(S)-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-il]metanol em 1,5 l de acetato de etilo e 1,5 l de 2N de carbonato de sódio aquoso são adicionados 57,7g de cloreto de p-toluenossulfonilo a 0°C. A mistura de reacção é agitada durante a noite, extraída com acetato de etilo e as fases

orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é utilizado para a fase seguinte sem qualquer purificação adicional. Rf = 0,1 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,20.

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

A uma suspensão agitada de 10,9 g de hidreto de alumínio e lítio em 1 l de tetrahydrofurano é adicionada uma solução de 43 g de éster benzílico de ácido (S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-carboxílico em 1 l de tetrahydrofurano a 70°C. A mistura de reação é agitada durante outras 3-4 horas a esta temperatura, arrefecida até 0°C e temperada pela adição lenta de 12,4 ml de água, 12,4 ml 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um sólido branco. Rf = 0,17 (diclorometano-metanol-25% amónia conc. 90:10:1); Rt = 2,55.

g) éster benzílico de ácido (S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico

A uma solução de 1,8 g de éster 1-terc-butilo de éster 2-benzílico de ácido (S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxílico em 15 ml de 1,4 dioxano são adicionados 1,2 ml de 4N ácido clorídrico em

1,4 dioxano à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto em título como um sólido não totalmente branco. Rf = 0,1 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 3,94.

h) Éster 1-terc-butil de éster 2-benzílico de ácido (S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxílico

A uma solução de 2,75 g de éster 1-terc-butilo de éster 2-benzílico de ácido 6-oxo-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxílico em 18 ml de tetrahidrofurano são adicionados 1,4g de ácido 4-metoxifenilborónico, 3,15 g de fosfato de potássio, 0,12 g de 'vic'cl'hexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (X-PHOS) e 22mg de acetato de paládio sob argon. A mistura de reacção é aquecida a 80°C durante 2 horas, arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e a fase orgânica é lavada com água e seca sobre sulfato de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um sólido castanho. Rf = 0,35 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 4,95.

i) Éster 1-terc-butil de éster 2-benzílico de ácido (S)-6-oxo-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxílico

Semelhante ao exemplo 24c, 9,43 g de éster 1-terc-butilo de éster 2-benzílico de ácido (2S)-4,6-dioxo-piperidina-1,2-dicarboxílico [176436-10-5] são feitos reagir com cloreto p-tolueno sulfonilo para produzir o composto em título como um óleo amarelo $R_f = 0,64$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 5,20$.

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

A uma solução de 74,0 g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (do exemplo 1 g) em 600 ml de clorofórmio são adicionados 58 ml de bromotrimetilsilano à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 30 minutos e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO_2 60F) para produzir o composto em título como um sólido não totalmente branco. $R_f = 0,46$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 4,03$.

Exemplo 25

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

De acordo com o processo geral A, 50 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-

sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-acetamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução de 131 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-il]-etilamina em 3 ml de diclorometano são adicionados 0,124 ml de trietilamina e 0,015 ml de cloreto de etilo. A mistura de reacção é agitada à 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rt = 4,67.

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

A uma solução agitada de 189 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina em 20 ml de

metanol são adicionados 3,2 mg Pd/C a 10% e a mistura de reacção é hidrogenada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura de reacção é purificada por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 4,30.

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

Semelhante ao exemplo 21c, 235 mg de éster etílico de ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-il]-metanossulfónico são feitos reagir com azida de sódio para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,46 (EtOAc-heptan 1:1); Rt = 5,53.

d) éster etílico de ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]metanossulfónico

De acordo com o processo geral F, 200 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-il]-etanol são feitos reagir para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1.1); Rt = 5,12.

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

Semelhante ao exemplo 15a, 0,75 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-il]-acético são reduzidos para produzir o composto em título obtido como uma espuma incolor. Rf = 0,1 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,83.

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

Semelhante ao exemplo 19b, 0,5 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo são utilizados para produzir o composto em título obtido como uma espuma verde. Rf = 0,33 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4,76.

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

Semelhante ao exemplo 19c, 0,5 g de éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-

piperidin-2-ilmetílico de ácido (2S,4R,5R)-metanosulfônico são utilizados para produzir o composto em título. Rf = 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,20.

h) Éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-ilmetílico de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico

De acordo com o processo geral F, 225 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-il]-metanol (do exemplo 24b) são utilizados para produzir o composto em título. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,15.

Exemplo 26

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

De acordo com o processo geral A, 74 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-benziloximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 24a, 80 mg [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol (do exemplo 24b) são feitos reagir com brometo de benzilo para produzir depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) o composto em título como um óleo branco. R_f = 0,38 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,91.

Exemplo 27

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

De acordo com o processo geral A, 72,0 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-fenoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução agitada de 76,0 mg de éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetilo de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico (do exemplo 25h) em 2 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 9,0 mg de hidreto de sódio e 42,0 mg de fenol. A mistura de reacção é aquecida até 90°C durante 3 horas, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,28 (E_yOAc-heptano 1:2); R_t = 5,90.

Exemplo 28

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

De acordo com o processo geral A, 9,6 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metoxi-fenoximetil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-6-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 27a, 54 mg éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetílico de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico (do exemplo 25h) são feitos reagir com 3-metoxifeol para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,24 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,82.

Exemplo 29

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

De acordo com o processo geral A, 54 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]propan-2-ol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título como uma mistura de diastereómeros.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução agitada de 0,5 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona em 8,0 ml de tetrahydrofurano são adicionados 1,5 ml de uma solução a 1M de complexo de borano tetrahydrofurano à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 3 horas, temperada com 60 ml de metanol e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,53 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 4,95 e 5,06.

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

A uma solução agitada de 0,79 g de N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida em 10 ml de tetrahydrofurano são adicionados 1,3 ml de uma solução a 3M de brometo de metil magnésio em tetrahydrofurano a 0°C. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora, diluída com uma solução aquosa de 1M sulfato de hidrogénio potássio,

extraída com éter metil terc-butilico. As fases orgânicas são combinadas e secas sobre sulfato de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,14.

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

De acordo com o processo geral D, 0,79 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]acético (do exemplo 25f) são feitos reagir com hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina para produzir o composto em título como uma espuma incolor. R_f = 0,44 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 5,00.

Exemplo 30

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

De acordo com o processo geral A, 77,0 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-metoxi-propil)-1-tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 87 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (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 metilo a 0°C. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora, diluída com ácido clorídrico a 1N e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,50.

Exemplo 31

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

De acordo com o processo geral A, 72,0 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 19c, 249 mg de éster de (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metilo etílico de ácido metanossulfônico (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo

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

b) Éster de (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido metanossulfônico (mistura distereomérica)

De acordo com o processo geral F, 210 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mistura diastereomérica) do exemplo 29a) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,27 (EtOAc-heptano 1.1); Rt = 5,23.

Exemplo 32

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

De acordo com o processo geral A, 66 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-benziloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 24a, 80 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (do exemplo 25 e) são feitos reagir com benzilbrometo para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,3 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,85.

Exemplo 33

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

De acordo com o processo geral A, 72 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-N-metil-acetamida são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 82 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-acetamida (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 metilo a 0°C. A mistura de reacção é agitada durante 1 hora, diluída com ácido clorídrico a 1N e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,49 (diclorometano-metanol 10:1); R_t = 4,83.

Exemplo 34

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

De acordo com o processo geral A, 61 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(R)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o exemplo 30a, 63 mg de 1-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(R)-2-ol (diastereomero 1) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 5,58.

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

Semelhante ao exemplo 29 a, 1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (do exemplo 29b) são utilizados para produzir o composto em título. Os diastereómeros são separados por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

Diastereómero 1: óleo amarelo; R_f = 0,18 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,10.

Diastereómero 2: óleo amarelo; R_f = 0,09 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,98.

Exemplo 35

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

De acordo com o processo geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((S)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina é utilizada para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 30a, 1-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(S)-2-ol (diastereómero 2) (do exemplo 34b) é utilizado para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 5,54.

Exemplo 36

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

A uma solução de 92 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R)-2-metilsulfanil)-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (diastereómero 1) em 2,0 ml de dimetoxietano são adicionados 100 mg de naftaleno e 20 mg de sódio. A mistura de reacção é sonicada durante 10 minutos, diluída em 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução de 103 mg de éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido

metanossulfônico em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 19,5 mg de metantiolato de sódio e a mistura resultante é aquecida até 70°C durante a noite. A mistura de reação é arrefecida até à temperatura ambiente, diluída em 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo cor de laranja. R_f = 0,53 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 5,81.

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

De acordo com o processo geral F, 0,58 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(S)-2-ol (diastereómero 2) (do exemplo 34b) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,53 (EtOAc-heptan 5:1); R_t = 5,28.

Exemplo 37

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

De acordo com o processo geral A, 70 mg de N-{(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}acetamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 80 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina são feitos reagir com ácido acético para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,17 (EtOAc-heptan 5:1); Rt = 4,67.

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

Semelhante ao exemplo 21b, 90 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-azido-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são reduzidos para produzir o composto em título como um óleo escuro. Rf = 0,17 (EtOAc-heptan 5:1); Rt = 4,42.

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

Semelhante ao exemplo 21c, 150 mg de éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (diastereómero 2) (do exemplo 36b) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo verde. Rf = 0,24 (EtOAc-heptan 1:2); Rt = 5,76.

Exemplo 38

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

De acordo com o processo geral A, 48 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((S)-2-metilsulfanil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 36a, 108 mg de éster (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo cor de laranja. Rf = 0,53 (EtOAc-heptan 5:1); Rt = 5,80.

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

Semelhante ao exemplo 36b, 0,36 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(R)-2-ol (diastereómero 1) (do exemplo 34b) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,53 (EtOAc-heptan 5:1); Rt = 5,28.

Exemplo 39

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

De acordo com o processo geral A, 60 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(6-(R)-2-etilsulfanil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 36a, 90 mg de éster etílico de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 36 a) são feitos reagir com etanotiolato para produzir o composto em título como um óleo ligeiramente amarelo. R_f = 0,50 (EtOAc-heptan 1:1); R_t = 5,96.

Exemplo 40

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

De acordo com o processo geral A, 58 mg de {(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 40 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do exemplo 37b) em 1 ml de tetrahidrofurano são adicionados 0,065 ml de ácido fórmico e 0,065 ml de solução aquosa de formaldeído (37%) e a mistura de reacção resultante é aquecida a 80°C durante 1 hora. A mistura de reacção é diluída com acetato de etilo, lavada com bicarbonato de sódio saturado e as fases orgânicas combinadas são separadas e secas sobre sulfato de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia

flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,20 (EtOAc-heptan 1:1); R_t = 4,58.

Exemplo 41

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

De acordo com o processo geral A, 8,0 mg de N-{(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-2,2-dimetilpropionamida são utilizados para produzir o composto em título.

A matéria de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 50 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do exemplo 37b) em 5,0 ml de diclorometano são adicionados 0,057 ml de N,N-diisopropiletilamina e 0,010 ml de cloreto de pivaloilo à

temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante a noite, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como uma espuma incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptan 5:1); R_t = 5,26.

Exemplo 42

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

De acordo com o processo geral A, 18 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução de 50 mg de éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido

metanossulfônico (diastereómero 2) (do exemplo 36b) em 0,2 ml de N-metilpirrolidina 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,40 (diclorometano-metanol 10:1); R_t = 4,58.

Exemplo 43

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

De acordo com o processo geral A, 130 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-pirrolidin-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 100 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-

piperidin-2-il]-propan-2-ona (do exemplo 29b) em 5 ml de etanol são adicionados 0,026 ml de pirrolidina, 0,009 ml de ácido acético e 31 mg de cianoborohidreto de sódio. A mistura de reacção é agitada durante a noite, diluída com diclorometano e lavada com hidróxido de sódio a 1N. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (diclorometano-metanol 2:1); R_t = 4,67.

De acordo com os processos descritos no exemplo 43, os compostos seguintes são preparados de uma maneira análoga:

Exemplos:

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

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

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

Exemplo 44

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

De acordo com o processo geral A, 110 mg de isopropil-(2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il}-etil)-amina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução de 110 mg de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]etilamina em 3 ml de etanol são adicionados 0,006 ml de acetona, 0,009 ml de ácido acético e 0,032 g de borohidreto de ciano de sódio. A mistura de reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente, diluída com éter metil terc-butílico, lavada com hidróxido de sódio a 1N e as fases orgânicas são combinadas e secas

sobre sulfato de sódio. O produto bruto é obtido como um óleo amarelo turvo, o qual é utilizado na fase seguinte sem qualquer purificação adicional. $R_f = 0,23$ (EtOAc-heptano 2:1) ; $R_t = 4,59$.

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

A uma solução de 1,9 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo (do exemplo 25g) em 30 ml de tetrahidrofurano são adicionados 11,0 ml de uma solução a 1M de borano tetrahidrofurano. A mistura de reacção é purificada por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,09$ (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:10:1); $R_t = 4,32$.

Exemplo 45

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

De acordo com o processo geral A, 160 mg de N-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-

sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-2-(tetrahydro-piran-4-il)-isobutiramida são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 100 mg de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina (do exemplo 44b) são feitos reagir com ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico [16386-97-3] para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,40 (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:20:1); Rt = 3,87.

Exemplo 46

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

De acordo com o processo geral A, 40 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-

dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 42a, éster (R)-2-[(2R-4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 38b) são feitos reagir com imidazol para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,22 (diclorometano-metanol 10:1); R_t = 4,60.

Exemplo 47

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 0,126 g de 1,2,4 sal de sódio triazolee em N,N-dimetilformamida são adicionados 0,1 g de éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfónico (diastereómero 2) (do exemplo 36b) e a mistura resultante é agitada durante 2 dias à temperatura ambiente. A mistura de reacção é diluída com água, extraída com acetato de etilo 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 4,76.

Exemplo 48

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

De acordo com o processo geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazole-1-ilpropil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 47a, utilizando éster (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 38b) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 4,84.

Exemplo 49

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

de acordo com o processo geral A, 26,0 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução agitada de 0,12 g de (R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo e 0,0043 g de óxido dibutilestanho em 4,0 ml de tolueno é adicionado 0,44 ml de trimetilsililazida. A mistura de reacção é aquecida até 125°C durante a noite, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por

cromatografia flash (SiO₂ 60F) ara produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,7 (diclorometano-metanol 9:1); R_t = 4,71.

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

Semelhante ao exemplo 31, utilizando éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (diastereómero 2) (do exemplo 36b) para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,58 (EtOAc-heptano 2.1); R_t = 5,18.

Exemplo 50

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

De acordo com o processo geral A, 0,096 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49, 0,1 g de (S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,7 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,71.

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

Semelhante ao exemplo 31, utilizando éster (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 38b) para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,58 (EtOAc-heptano 2.1); Rt = 5,18.

Exemplo 51

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

De acordo com o processo geral A, 0,095 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

0,34 ml de uma solução de brometo de metil magnésio (3M em éter) são adicionados a uma solução de 0,17 g de éster metílico de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]acético em 3 ml de tetrahidrofurano a 0°C. A mistura de reacção é trabalhada depois de 3 horas temperando com solução aquosa a 1N de bissulfato de potássio e extraíndo com éter metil terc-butílico (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 flash (SiO₂ 60F) para produzir

o composto em título como um óleo amarelo turvo. $R_f = 0,12$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 5,11$.

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

4 ml de uma solução de diazometano em éter (0,2M) são adicionados gota a gota a uma solução de 0,12 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do exemplo 25f) em 2 ml de metanol a 0°C. A mistura de reacção é trabalhada depois de 3,5 horas por tempero com sulfato de magnésio sólido para decompor qualquer excesso de diazometano, filtrando e concentrando sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto como um sólido amarelo pálido o qual foi utilizado na fase seguinte sem qualquer purificação adicional. $R_f = 0,78$ (EtOAc); $R_t = 5,26$.

Exemplo 52

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

De acordo com o processo geral A, 0,058 g de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 1) são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 34b, 0,16 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ona são reduzidos para fornecer os compostos em título.

Diastereómero 1: óleo incolor; $R_f = 0,26$ (EtOAc-heptan 1:1); $R_t = 5,40$.

Diastereómero 2: óleo incolor; $R_f = 0,19$ (EtOAc-heptan 1:1); $R_t = 5,50$.

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

Uma mistura de 0,19 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-but-3-en-2-ona e 0,044 g de 10% de Pd/C em 5 ml de etanol é hidrogenado à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reacção é clarificada por filtração e é concentrada para produzir o composto em título em bruto como um óleo castanho claro o qual é utilizado na fase seguinte sem qualquer purificação adicional. Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,54.

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

Semelhante ao exemplo 29b, 0,20 g de N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do exemplo 29c) são feitos reagir com brometo de magnésio isopropenil (0,5M em tetrahydrofurano) para produzir o composto em título em bruto como um óleo castanho amarelado o qual é utilizado na fase seguinte sem qualquer purificação adicional. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,49.

Exemplo 53

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

De acordo com o processo geral A, 0,024 g de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 2) (do Exemplo 52a) são utilizados para produzir o composto em título.

Exemplo 54

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((S)-2-pirazol-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados par produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 42 a, éster (R)-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 38b) é feito reagir com o sal de sódio de pirazol para produzir o composto em título como um sólido incolor. Rf = 0,62 (EtOAc); Rt = 5,07.

Exemplo 55

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

De acordo com o processo geral A, 62 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 1) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 42a, éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil etílico de ácido metanossulfônico (diastereómero 2) (do exemplo 36b) é feito reagir com o sal de sódio de 5-metiltetrazol para produzir a mistura de regioisómeros consistindo nos compostos em título e subsequente separação dos regioisómeros por cromatografia flash (SiO₂ 60F). Regioisómero 1: óleo incolor; R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,07.

Exemplo 56

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

De acordo com o processo geral A, 44 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi-

metil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina (regioisómero 2) (do exemplo 55 a) são utilizados para produzir o composto em título.

Exemplo 57

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

De acordo com o processo geral A, 64,2 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,28 (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:20:1); Rt = 4,56.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução de 100 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-

2-il]-2-metil-propan-2-ol em 0,7 ml de tetrahydrofurano são adicionados 35 mg de hidreto de sódio (55% dispersão em óleo). A mistura de reação é agitada durante 30 minutos e então é adicionado 47 µl de éter de metil cloroetílico e 10 mg de iodeto tetrabutilo amônio. A mistura é agitada a 70°C durante 5 horas. Durante este tempo, a adição de hidreto de sódio e éter metil cloroetílico é repetida (5x). A mistura é tratada com 2 ml de água e é extraída com 50 ml de acetato de etilo (2 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. As camadas orgânicas são filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,58.

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

A uma solução de 700 mg de éster metílico de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético em 10 ml de tetrahydrofurano a 0°C é adicionado 1,43 ml de brometo de metil magnésio (3M solução em éter). Depois de 2,5 horas a mistura de reação é tratada com bissulfato aquoso de potássio a 1N e é extraída com 60 ml de acetato de etilo (2 x). 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 produzir o composto em título como uma espuma branca. $R_f = 0,10$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_T = 5,11$.

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

A uma solução de 2,03 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]acético (do exemplo 25f) em 50 ml de metanol a 0°C é adicionada uma solução a 0,1M de diazometano em éter até a conversão no éster metílico 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,24$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 5,24$.

Exemplo 60

Éster de 2-{[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il]-1,1-dimetil etílico de ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o processo geral A, 35 mg de éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil etílico de ácido dimetil-carbâmico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 120 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (do exemplo 57b) em 0,5 ml de tetrahidrofurano são adicionados 80 mg de hidreto de potássio (35% dispersão em óleo). A mistura de reacção é agitada durante 1 hora e depois são adicionados 163 µl cloreto de dimetilcarbamoilo. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é tartada com 2 ml de água e é extraída com 50 ml de acetato de etilo (2 x). 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 flash (SiO₂ 60F)

para produzir o composto em título como um sólido amarelo.
Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5,59.

De acordo com os processos descritos no exemplo 60, os compostos seguintes são preparados de uma maneira análoga:

Exemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplo 61

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

De acordo com o processo geral A, 0,035 g de 1-{(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-

(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-pirrolidin-2-ona são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 0,116 g de ácido 4-{(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamino}-butírico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,23 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4,90.

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

Analogamente ao exemplo 43a, 0,100 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (do exemplo 29b) e 164 g de ácido 4-amino-butírico são feitos reagir para

produzir o composto em título como uma "pasta" amarela. Rf = 0,02 (metanol); Rt = 4,40.

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

Exemplo:

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

Exemplo 64

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

De acordo com o processo geral A, 184 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49 a, utilizando (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,25 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4,76.

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

Semelhante ao exemplo 19c, 363 mg de éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propílico de ácido metanossulfônico na presença de 274 mg de cianeto tetrabutílamônio são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,35 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,26.

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

De acordo com o processo geral F, 100 mg de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 2) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rt = 5,22.

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

Semelhante ao exemplo 29a, 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona são utilizados para produzir os compostos em título. Os diastereómeros são separados por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

Diastereómero 1: óleo incolor; Rf = 0,60 (EtOAc-heptan 5:1); Rt = 5,11.

Diastereómero 2: óleo incolor; Rf = 0,50 (EtOAc-heptan 1:1); Rt = 5,01;

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

Semelhante ao exemplo 29b por, 1,0 g de N-metoxi-2-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do exemplo 29c) na presença de brometo de etil magnésio são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um óleo incolor. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,13.

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

Exemplo:

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

Exemplo 65

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de N-etil-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-

propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico e 1,0 g de etilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,14.

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

A uma solução de 8,62 g de éster metílico de ácido de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico em 20 ml de tetrahidrofurano e 50 ml de etanol

são adicionados 60 ml de 20% de uma solução de hidróxido de sódio. A mistura de reacção é agitada durante 4 horas a 65°C. Os solventes orgânicos são evaporados sob pressão reduzida e a restante solução é acidificada com ácido clorídrico a 6M até pH 2. Esta mistura é extraída com 200 ml de acetato de etilo (3 x). 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como uma espuma incolor. R_f = 0,27 (EtOAc-heptano 3:1); R_f = 5,10.

c) Éster metílico de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A uma solução e 5,75 ml de isobutirato em 28 ml de tetrahydrofurano a -78°C são adicionados 100 ml de uma solução a 0,5M de lítio diisopropil amida e a mistura de reacção é agitada durante 30 minutos a -78°C. Depois 17,74 ml de hexametilfosforamida é adicionado a -78°C e a mistura é agitada durante 30 minutos adicionais. Uma solução de 8,66 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina em 28 ml de tetrahydrofurano é então adicionada gota a gota ao "enolato" a -78°C e a solução é agitada

durante 30 minutos. A mistura de reacção é deixada aquecer até -12°C e é agitada a esta temperatura durante 40 minutos adicionais. A solução é temperada com ácido clorídrico aquoso a 1M e é extraída com 200 ml de acetato de etilo (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como uma espuma. R_f = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,65.

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

A uma solução de 11,18 g de éster (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-2-ilmetílico de ácido metanossulfónico (do exemplo 25h) em 40 ml de dimetilformamida é adicionado 13,78 g de brometo de lítio e a mistura de reacção é agitada durante 14 horas a 65°C. A mistura de reacção é deixada aquecer à temperatura ambiente e 50 l de água é adicionado. Esta mistura é extraída com 300 ml de éter metil terc-butílico (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash

(SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como uma espuma incolor. R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,68.

Exemplo 66

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

De acordo com o processo geral A, 34 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sufonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49a, (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo é utilizado para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,22 (diclorometano-metanol 10:1); R_t = 4,77.

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

Semelhante ao exemplo 19c, 123 mg de éster (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propílico de ácido metanosulfônico na presença de 93 mg de cianeto tetrabutílamônio são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,32 (EtOAc-heptano 1:1); Rf = 5,28.

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

De acordo com o processo geral F, 100 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 1) (do exemplo 64d) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rt = 5,38.

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

Exemplo:

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

Exemplo 67

Éster de (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etílico de ácido dimetilcarbâmico

De acordo com o processo geral A, 112 mg de éster (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido dimetilcarbâmico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido dimetil-carbâmico (diastereómero 1)

A uma solução de 100 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereómero 1) (do exemplo 34b) em 10 ml de tetrahidrofurano são adicionados 35 mg de hidreto de potássio e 0,14 ml de cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante uma hora adicional, diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. As fases combinadas são secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,37 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,44.

Exemplo 68

Éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o processo geral A, 100 mg de éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido dimetilcarbâmico

A uma solução de 100 mg de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereómero 2) (do exemplo 34b) em 10 ml de tetrahidrofurano são adicionados 34 mg de hidreto de potássio e 0,14 ml de cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante uma hora adicional, diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas combinadas são secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,41 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,47.

Exemplo 69

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(S)-3-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-

iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina (diastereómero 1) são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são prpeparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49a, utilizando (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-3-metil-butironitrilo para produzir os compostos em título como um óleo ligeiramente castanho. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,86.

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

Semelhante ao exemplo 19c, 370 mg de éster (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propílico de ácido metanossulfônico na presença de 275 mg de cianeto de

tetrahidrofurano em acetonitrilo são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,38.

c) Éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propílico de ácido metanossulfônico

De acordo com o processo geral F, 400 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (do exemplo 53) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,34.

Exemplo 72

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (a partir do exemplo 65b) são utilizados para produzir o composto em título.

Exemplo 73

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

De acordo com o processo geral A, 46 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 55 a, 90 mg éster (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 64c) e 116 mg de sal de sódio de 1,2,4 triazole 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 etilo. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash

(SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 4,85.

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

Exemplos:

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

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

Partindo de éster (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 66c).

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

Exemplo:

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

Exemplo 74

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

De acordo com o processo geral A, 150 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash como um óleo amarelo. $R_f = 0,07$ (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 100:20:1); $R_t = 3,66$ e $3,77$.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Uma solução agitada de 1,1g de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo (mistura diastereomérica) (do exemplo 31 a) em 20 ml de etanol e hidróxido de sódio a 2N é aquecida a 80°C durante 2 dias. Depois da hidrólise completada a mistura de reacção é acidificada pela adição de ácido clorídrico a 2N e é extraída com diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 4,85.

Exemplo 76

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

De acordo com o processo geral A, 104 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 85 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do exemplo 74 a) e 14 mg de 4-aminotetrahidrofurano são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um óleo amarelo. R_f = 0,23 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 4,91.

Exemplo 77

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-[(S)-1-

(tetrahydro-furan-2-il)-metil-propionamida (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 100 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do exemplo 74 a) e 16 mg de (S)-tetrahidrofurfurilamina são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um óleo amarelo. R_f = 0,22 e 0,19 (EtOAc-heptano 4:1); R_t = 5,06.

Exemplo 78

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

De acordo com o processo geral A, 93 mg de (R,S)-N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionamida (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

DE acordo com o processo geral D, 100 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do exemplo 74 a) e 19 mg de 3-amino-2,2-dimetil-propionamida são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,16 (EtOAc); Rt = 4,62.

Exemplo 79

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

De acordo com o processo geral A, 97 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-[(S)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-metil]-propionamida

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 110 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) e 20 mg de (S)-tetrahydrofurfurilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,35 (EtOAc-heptano 8:1); Rt = 5,12.

De acordo com o processo descrito no exemplo 79, os compostos seguintes são preparados de maneira análoga:

Exemplos:

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

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

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

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

Exemplo 81:

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

De acordo com o processo geral A (a 0°C), 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-

propionitrilo são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Uma suspensão de 500 mg de ácido (R,S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65 b), 111,2mg de cloreto de amónio e 0,7 ml de trietilamina em 5 ml de tetrahydrofurano são arrefecidos até 0°C e 1,21 ml de solução T3P® (50% em acetato de etilo) é adicionado gota a gota. A mistura de reacção é aquecida até à temperatura ambiente e é 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 amónio, 0,7 ml de trietilamina e 1,21 ml de uma solução de T3P® (50% em acetato de etilo) é repetida duas vezes. A mistura de reacção é temperada pela adição de 5 ml de água e extraída com 50 ml de acetato de etilo (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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em

título como uma espuma incolor. Rf = 0,12 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,42.

Exemplo 82:

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

De acordo com o processo geral A, 45,7 mg de 6-[(3S,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[2-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 140 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrilo (do exemplo 81a) em 3 ml de tolueno são adicionados 0,55 ml de azida de trimetilsililo e 5,3 mg de óxido de dibutil estanho e a mistura é refluxada durante 24 horas. Durante este tempo,

a adição de 0,55 ml de azida de trimetilsililo e 5,3 mg de óxido de dibutilo estanho é repetida duas vezes. A mistura de reacção é aquecida até à temperatura ambiente e hidrolizada com 2 ml de ácido clorídrico 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 3:1); R_t = 4,87.

Exemplo 83

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

De acordo com o processo geral A, 150 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49a, 200 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo são utilizados para produzir o composto em título como um óleo viscoso. Rf = 0,10 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 4,71.

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

Semelhante ao exemplo 19c, 2,75 g de éster 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil de ácido metanossulfônico (do exemplo 25d) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor.

Exemplo 84

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

De acordo com o processo geral A, 108 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 100 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do exemplo 74a) e 14 mg de morfolina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 5,01 e 5,08.

Exemplo 90

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

De acordo com o processo geral A, 50 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-propoxi)-fenil]-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina utilizados para produzir o composto em título.

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

A uma solução agitada de 180 mg de 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloximetil]-2-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenol e 104 mg de cloreto de 3-metoxipropilo em N,N-dimetilformamida é adicionado 147 mg de carbonato de cézio. A suspensão é aquecida até 60°C durante a noite, diluída com água e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho.

Rf = 0,40 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4,81.

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

A uma solução agitada de 200 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi-metil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina (do exemplo 49a) em N,N-dimetilformamida é adicionado 470 mg de etanotiolato de sódio a suspensão resultante é aquecida até 130 °C durante a noite. A mistura de reacção é diluída com solução de ácido clorídrico a 1N e é extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho. R_f = 0,40 (EtOAc-heptano 5:1); R_t = 4,81.

Exemplo 92:

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

De acordo com o processo geral A, 138,7 mg de 1-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil}-3-(tetrahydro-piran-4-il)-ureia são utilizados para produzir o composto em título como uma espuma branca. R_f = 0,15 (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:10☺; R_t = 3,79.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

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

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

A uma solução de 290,2 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) e 0,14 ml de trietilamina em 4 ml de

tetrahidrofurano é adicionado 80µl cloroformato de etilo a 0°C e a mistura é agitada durante 1 hora a 0°C. Depois uma solução de 523 mg de azida de sódio em 2 ml de água é adicionado gota a gota e a mistura de reacção é agitada a 0°C durante 45 minutos adicionais. A mistura é aquecida até à temperatura ambiente e é diluída com 2 ml de água. Esta mistura é extraída com 50 ml de acetato de etilo (3 x) 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 flash (SiO₂ 60F), EtOAc-heptano 1:1) para produzir a correspondente azida de acilo como um óleo incolor. O resíduo é redissolvido em 2 ml de tolueno e aquecido até 115°C durante 1 hora. O tolueno é evaporado sob pressão reduzida produzindo o composto em título em bruto como um óleo castanho. Rt = 5,77.

De acordo com o processo descrito no exemplo 92, os compostos seguintes são preparados de maneira análoga:

Exemplos:

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

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

Exemplo 95

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

De acordo com o processo geral C, 60 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-fenilmetanossulfonilmetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazina-3-ona são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral A, 157 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-fenilmetanossulfonilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona são utilizados

para produzir o composto em título como uma espuma branca.
Rf = 0,28 (diclorometano-metanol 20:1); Rt = 3,77.

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

A uma solução de 160 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-benzilsulfanilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona em clorofórmio são adicionados 128 mg de ácido 3-cloro-peroxibenzóico e a mistura resultante é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura de reacção é diluída com 0,5 M de hidróxido de sódio aquoso (40 ml), extraída com éter metil terc-butílico. A fase orgânica é separada, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como uma espuma branca. Rf = 0,33 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5,07.

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

A uma mistura de 28 mg de hidreto de sódio em 8 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 0,070 ml de meracptan benzilo. Depois de 15 minutos, 200 mg de éster (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-

oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetílico de ácido metanossulfônico são adicionados e a mistura de reacção é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura de reacção é diluída com 1M de bicarbonato de sódio aquoso (50 ml), extraída com éter metil terc-butílico e a fase orgânica é separada e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,27 (EtOAc-heptano 1:1); Rf = 5,75.

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

De acordo com o processo geral F, 5g de 6-[(3R,4R,6S)-6-hidroxiometil-4-(4-metoxifenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona são utilizados para produzir o composto em título como uma espuma branca. Rf = 0,27 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4,81.

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

A uma solução de 14,8 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (do exemplo 24b-

b) em 200 ml de tetrahydrofurano são adicionados 34,6 ml de uma solução a 1N de fluoreto de tetrabutylamônio em tetrahydrofurano a 5°C. A mistura de reação é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como uma espuma branca. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 4,54.

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

Exemplos:

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

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

Exemplo 98

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

De acordo com o processo geral A, 73 mg de {(R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-piridin-2-il-amina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Uma mistura agitada de 96 mg de (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do exemplo 37b), 21 mg de terc-butóxido de sódio, 0,022 ml de 2-cloro-piridina e 1,0 ml de tolueno é colocado num "tubo schlenk) sob argon. A esta mistura é adicionada uma solução de 2,7 mg de acetato de paládio (II), 5,1 mg de 1,3-bis(difenilfosfónio)propano em 0,4 ml de tolueno. A mistura de reacção é agitada durante 2 dias a 70°C. A

mistura resultante é diluída com água (25 ml), extraída com éter metil terc-butílico 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,09 (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:10:1); R_t = 4,62.

Exemplo 100

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

De acordo com o processo geral A, 0,099 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-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-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 1) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

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

Uma solução preparada de fresco de diazometano/éter dietílico (de Diazald®) é adicionada gota a gota a uma solução de 0,201 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do exemplo 64a) em 8 ml de metanol a 0°C. Depois de 2,5 horas, sulfato de magnésio sólido é adicionado para decompor qualquer excesso diazometano e depois a mistura de reacção é concentrada. O resíduo resultante é suspenso em diclorometano, filtrado e re-concentrado. O resíduo é filtrado por cromatografia flash(SiO₂ 60F) para produzir o composto e título em conjunto com o seu regioisómero N-metilado.

Diastereómero 1, regioisómero 1: óleo castanho; R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,19.

Diastereómero 1, regioisómero 2: óleo amarelo; R_f = 0,26 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,38.

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

Exemplo:

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

Partindo de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-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-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisômero 2) (do exemplo 100a)

Exemplo 102

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propinamida são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)propionamida

De acordo com o processo geral D, 196 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) e 37 mg de 1-metil-piperidin-4-ilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,24 (diclorometano-metanol) 10:1); Rt = 4,47.

Exemplo 103

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

De acordo com o processo geral A, 90 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral E, 160 mg de éster benzílico de ácido 4-{3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionilamino}-piperidina-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 5:1); Rt = 4,55.

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

De acordo com o processo geral D, 224 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) e 87 mg de éster benzílico de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,53.

Exemplo 104

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

De acordo com o processo geral A, 230 mg de (S ou R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49 a, 1,0 g de (R,S)-2-hidroxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título como uma espuma incolor depois da separação dos diastereómeros por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,54.

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

A uma solução de 3,7 g de [(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído em 50 ml de diclorometano são adicionados 3,03 g de cianeto de trimetilsililo e 1,36 g de brometo de zinco à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante a noite, 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 da adição de 2,5g de fluoreto de potássio. A mistura de reacção é agitada durante 2 horas, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,93.

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

A uma solução agitada de 4,29 g de [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (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 trióxido enxofre piridina. A mistura de reação é deixada agitar durante 3 horas adicionais a esta temperatura e depois deixada aquecer até à temperatura ambiente, diluída com água e acidificada pela adição de solução bissulfato de potássio a 1N e subsequentemente extraída com éter dietílico. As fases orgânicas são secas, concentradas sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,82.

Exemplo 105

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

De acordo com o processo geral A, 950 mg de (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)etanol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 49 a, 1,0 g de 2-hidroxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1(S,R)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (mistura diastereomérica) (do exemplo 104b) são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como uma mistura de diastereómeros como um óleo castanho. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,54.

Exemplo 106

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

Semelhante ao exemplo 102, 1-metilpiperazina é feita reagir com ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) para produzir 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-(4-metil-piperazina-1-il)-propan-1-ona o qual é subsequentemente

desprotegido de acordo com o processo geral A para produzir o composto em título.

Exemplo 107

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

Semelhante ao exemplo 102, piperazina é feita reagir com ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-etoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) para produzir 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona a qual é subsequentemente desprotegida de acordo com o processo geral A para produzir o composto em título.

Exemplo 108

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

De acordo com o processo geral A, 159 mg de N-{(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzenossulfonamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao processo 49 a, 435 mg de N-{(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-4-metil-N-(ciano)-benzenossulfonamida são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,17 (diclorometano-metanol concentrado de amoníaco a 25% = 100:10:1); Rt = 5,37.

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

A uma solução agitada de 399 mg de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-

dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina em 5 ml de diclorometano são adicionados 0,12 ml de trietilamina e 66 mg de brpmeto de cianogénio à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 2 horas, seguida da adição de 0,32 ml de trietilamina, 178 mg de cloreto de 4-toluenossulfonilo e 7 mg de 4-N-dimetilaminopiridina. A mistura de reacção é aquecida a 50°C durante 4 horas e subsequentemente lavada com 1N solução de ácido clorídrico e extraída com diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,16 (EtOAc-heptano 1.1); R_t = 5,71.

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

Semelhante ao exemplo 37b, 1,52 g de 6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-azido-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são reduzidos para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,45 (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:20:1); R_t = 4,41.

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

Semelhante ao exemplo 37c, 150 mg éster (R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 38b) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo verde. Rf = 0,33 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,71.

De acordo com os processos descritos no exemplo 108, o composto seguinte é preparado de uma maneira análoga:

Exemplo:

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

Partindo de (R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do exemplo 37b)

Exemplo 110

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

De acordo com o processo geral A, 200 mg de (R,S)-1-metoxi-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-propan-2-ol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução agitada de 1,0 g de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (do exemplo 29b) em 15 ml de metanol são adicionados 360 mg de iodeto de trietilsulfoxónio e 273 mg de hidróxido de sódio e a mistura de reacção é aquecida a 70°C durante 1 dia. A mistura de reacção é concentrada sob pressão reduzida e o

resíduo é retirado em água e diclorometano. A fase orgânica é seca e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,09.

Exemplo 111

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

De acordo com o processo geral A, 65 mg de (R,S)-4-metoxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 29b, 4-metoxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona é feito reagir com brometo magnésio metilo para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,12.

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

A uma solução agitada de 0,5 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-but-3-en-2-ona em 1,5 ml de metanol é adicionado 38 mg de 2,8,9-tri-sec-butil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3,3,3]undecano e a mistura de reacção é aquecida até 35°C durante 1 dia. A mistura de reacção é diluída com solução de ácido clorídrico a 1N e é extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,25 (EtOAc-heptano 2:3); Rt = 5,16.

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

Semelhante ao exemplo 29b, utilizando N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do exemplo 29c) e brometo de vinil magnésio para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1.1); R_t = 5,23.

Exemplo 112

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

De acordo com o processo geral A, 200 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]triazole-1-il-propan-2-ol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

A uma solução agitada de 200 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-metiloxiranilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica) em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 310 mg de sal de sódio de 1,2,4-triazole e a mistura de reacção é aquecida a 40°C durante a noite. A mistura de reacção é diluída com água e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,61.

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

A uma solução agitada de 331 mg de iodeto de trimetilsulfoxónio em 5,0 ml de dimetilsulfóxido são adicionados 56 mg de hidreto de sódio pela adição de 912 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (do exemplo 29b) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 3 horas, diluída com ácido clorídrico a 1N e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,29.

Exemplo 113

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

De acordo com o processo geral A, 182 mg de {3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são ppreparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 43, 430 mg de 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionaldeído e 79 mg de 4-aminotetrahidropirano são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,05 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,65.

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

Semelhante ao exemplo 104c, 390 mg de 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 5,50.

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

De acordo com o processo geral C, 500 mg de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) são utilizados para produzir o composto em título como uma espuma amarela. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,26.

Exemplo 114

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

De acordo com o processo geral A, 400 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 43 a, 400 mg de [(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-

dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído e 112 mg de morfolina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,44.

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

Semelhante ao exemplo 104c, 800 mg de 2-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (do exemplo 25e) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 4,98.

Exemplo 115

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

De acordo com o processo geral A, 170 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) e metilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4,97.

De acordo com os processos descritos no exemplo 115, o composto seguinte é preparado de uma maneira análoga:

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

Exemplo 116

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

De acordo com o processo geral A, 180 mg de N-(2-metoxi-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) e 2-metoxietilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5,05.

Exemplo 117

(Bifenil-3-metil)-amida de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico

De acordo com o processo geral E, éster benzílico de ácido (2R,4R,5R)-(2-[bifenil-3-ilmetil)-

carbamoil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 445 mg de éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico e 128 mg de 3-fenilbenzilamina são utilizados para produzir o composto em título com uma espuma incolor. $R_f = 0,23$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 5,62$.

b) Éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico

Uma solução de 0,370g de éster 2-etilo éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico em 18 ml de metanol-

tetrahidrofurano-água 1:1:1 é arrefecida até 0°C. Hidróxido de lítio (0,050 g) é adicionado e a mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante 16 horas a esta temperatura. A mistura é acidificada com ácido clorídrico a 1M e é exytraída com diclorometano (2x). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o produto como uma cera vermelha clara. Rf = 0,25 (EtOAc-heptano-ácido acético 20:10:1); Rt = 4,95.

c) Éster 2-etilo éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico

O composto em título é obtido como um óleo amarelo claro de acordo com o processo geral C começando a partir de 0,403 g de éster 2-etilo éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico.
Rf = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,55.

d) Éster 2-etilo éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico

O composto em título é preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 119 partindo de 1,150 g de Éster 2-etilo éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1,2-dicarboxílico. Os diastereómeros formados são separados por cromatografia flash (SiO₂ 60F). O diastereómero desejado é obtido como uma cera amarela. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1), R_t = 5,34.

e) Éster 2-etilo éster 1-benzílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1,2-dicarboxílico

Uma mistura de 1,2 g de Éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-2-carboxílico em 40 ml de acetato de etilo, 20 ml de solução aquosa saturada de carbonato de sódio e 0,42 ml de cloroformato de benzilo é agitada durante 1 hora a 0°C, diluída com acetato de etilo 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,3 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,34.

f) Éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-2-carboxílico

De acordo com o processo geral B, éster etilo de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4-bis-4-(4-metoxi-fenil)-

piperidin-2-carboxílico (do exemplo 1 c) são utilizados para se obter o composto em título. Rf = 0,1 (diclorometano-metanol 20:1); Rt = 2,66.

Exemplo 118

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

De acordo com o processo geral E, 330 mg de éster benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-((R,S)-3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 445 mg de éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico (do exemplo 117b) e

135 mg de 3-fenilpirrolidina racêmica são utilizados para produzir o composto em título como uma espuma incolor. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,58.

Exemplo 119

Éster etílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico

O composto em título é preparado de acordo com o processo geral B partindo de éster etílico de ácido (2R,4R,5R)-1,4-bis-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster etílico de ácido (2R,4R,5R)-1,4-bis-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico

Uma solução de 1,000 g de éster etílico de ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-2-carboxílico e 0,783 g de 6-bromometil-4-(3-metoxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona em 15 ml de N,N-dimetilformamida seca é arrefecida até -20°C. Hidreto de sódio 0,100 g, (60% dispersão em óleo) é adicionado e a mistura de reacção é aquecida até à temperatura ambiente durante 8

horas. A reacção é temperada pela adição de solução aquosa de ácido clorídrico a 1M. O sólido precipitado é isolado por filtração e adicionalmente purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,20.

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

Bromotrimetilsilano (11,7 ml) é adicionado gota a gota a uma solução de 15,0g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (do exemplo 1h) em 150 ml de clorofórmio durante 10 minutos. A solução de reacção é deixada repousar à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para fornecer o composto em título como um sólido cinzento. R_f = 0,55 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,09.

Exemplo 120

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

O composto em título é preparado de acordo com o exemplo 1, partindo de 0,126 g éster etílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico (do exemplo 119).

Exemplo 121

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

O composto em título é preparado de acordo com o processo geral E, partindo de 0,035 g de éster benzílico de ácido (2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico (do exemplo 117b).

Exemplo 122

Dimetilamida de ácido (2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico

O composto em título é preparado de acordo com o exemplo 8 partindo de 0,051 g de éster 1-benzílico de ácido (2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico (do exemplo 117b).

Exemplo 123

Metilamida de ácido (2R, 4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-carboxílico

O composto em título é preparado de acordo com o exemplo 5 partindo de 0,051 g de éster 1-benzílico de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1,2-dicarboxílico (do exemplo 117b).

Exemplo 124

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

De acordo com o processo geral A, 170 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametil-propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetilpropiónico

(do exemplo 65 b) e dimetilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,27.

De acordo com os processos descritos no exemplo 124, os compostos seguintes são preparados de uma maneira análoga:

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

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

Exemplo 125

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

De acordo com o processo geral A, 327 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 29b, 200 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona e 0,5 ml de brometo de metilmagnésio (1N solução em tetrahidrofurano) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo bege. Rf = 0,12 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,14.

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

Semelhante ao exemplo 29b, 1,68 g de N-metoxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida e 4,3 ml de brometo de metilmagnésio (1N solução em tetrahidrofurano) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,25.

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

De acordo com o processo geral D 1,65g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico e 271 mg de hidrocloreto N,O-dimetilhidroxilamina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo bege. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5,09.

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

Semelhante ao processo 74a, 1,62 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (do exemplo 81 a) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,25 (EtOAc); Rt = 4,85.

Exemplo 126

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

De acordo com o processo geral A, 210 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metoxi-butil)-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 30a, 550 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,60.

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

Semelhante ao processo 29a, 800 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-

dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona e 3,0 ml de complexo borano-tetrahidrofurano (1N em tetrahidrofurano) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5,00.

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

Semelhante ao exemplo 29b, 1,68 g de N-metoxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida na presença de brometo de metil magnésio são utilizados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um óleo incolor. Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,25.

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

De acordo com o processo geral D, 1,65 g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico são feitos reagir com hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina para

produzir o composto em título como um óleo cinzento. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5,09.

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

Semelhante ao exemplo 19b, 1,62 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (do exemplo 83b) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,25 (EtOAc); Rt = 4,85.

Exemplo 127

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

De acordo com o processo geral A, 290 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-(3-metoxi-propoxi)-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida com preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 250 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,05$ (EtOAc-heptano1:1); $R_t = 5,10$.

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

Semelhante ao exemplo 72 b, 806 mg de éster 3-metoxi-propil de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,17$ (EtOAc-heptano 1.1); $R_t = 5,25$.

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

A uma solução de 702 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico em 5 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 1,34 g de carbonato de cério e 890 mg de cloreto de 3-metoxipropilo. A mistura de reacção é aquecida até 50°C durante a noite, diluída com ácido clorídrico a 1N e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 5,86.

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

A uma solução agitada de 1,1 g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do exemplo 65b) em 10 ml de N,N-dimetilformamida são

adicionados 1,35 g de etanotiolato e a mistura de reacção é aquecida até 95°C durante 2 dias. A mistura de reacção é diluída com solução de ácido clorídrico a 1N e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título em bruto. O resíduo é purificado em cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo incolor. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,67.

Exemplo 128

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

De acordo com o processo geral A, 152 mg de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 29b, 1,56 g de 1-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[(2S,4R,5R)-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 1.1); Rt = 5,14.

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

Semelhante ao exemplo 104c, 3,2 g de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2(R,S)-ol (mistura diastereomérica) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,14 (EtOAc-heptano 1:1).

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

Semelhante ao exemplo 29b, 4,0 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído são utilizados para produzir o

composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,53$ (EtOAc-heptano 5:1); $R_t = 5,05$.

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

A uma solução agitada de 8,30 g de (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo em 80 ml de diclorometano são adicionados 18,7 ml de uma solução de hidreto de alumínio diisobutilo (1,0M em diclorometano) a -30°C . A mistura de reacção é deixada aquecer até -5°C durante um período de 5 horas e subsequentemente arrefecido de novo até -30°C durante a noite. A mistura de reacção é diluída com diclorometano, temperada pela adição de 50 ml de 1N solução de ácido tartárico e 50 ml de 1N solução de sal Rochelles. A mistura é filtrada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO_2 60F) para produzir o composto em título como um óleo castanho. $R_f = 0,29$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 5,14$.

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

Semelhante ao exemplo 19c, 0,5 g de éster [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-

dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfnil)-piperidin-2-ilmetílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 25h) são utilizados para produzir o composto em título. Rf = 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,20.

Exemplo 129

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfnil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 30 a, 350 mg de 1-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfnil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (do exemplo 128 a) e 774 mg de éter 2-cloroetilmetílico são utilizados

para produzir composto em título como um óleo amarelo. Rf 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,69.

Exemplo 130

Éster de 2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil etílico do ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o processo geral A, 100 mg de éster de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etílico de ácido dimetil-carbâmico são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 30 a, 335 mg de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (do exemplo 128 a) e 0,5 g de cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo na

presença de 137 mg de hidreto de potássio são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 5,62.

Exemplo 131

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

De acordo com o processo geral A, 6,60 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, 7,00 g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-

dimetil-propiónico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,13$ (EtOAc 5:1); $R_t = 4,85$.

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

De acordo com o processo descrito no exemplo 65b-d, 11,92 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,25$ (EtOAc); $R_t = 5,01$.

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

De acordo com o exemplo 65d, 13,81 g de éster de (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxietoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetílico de ácido metanossulfônico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,34$ (EtOAc-heptano 2:1); $R_t = 5,55$.

d) Éster (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetílico de ácido metanossulfônico

De acordo com o processo geral F, 14,34 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol são utilizados para produzir o composto em título como um óleo castanho. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 5,02.

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

De acordo com o exemplo 24b, 18,14 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(2-metoxi-etoximeti)fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,13 (EtOAc-heptano 3:1); Rt = 4,76.

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

De acordo com o exemplo 57 a, 25,83 g de {4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-fenil}-metanol são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,31 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6,65.

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

De acordo com o processo geral C, 30,35 g de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloxi-metil-piperidin-4-il]-benzóico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6,03.

h) Ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico

De acordo com o exemplo 65b, 33,15g de éster metílico de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico são utilizados para produzir o

composto em título como uma espuma branca. $R_f = 0,20$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 6,30$.

i) Éster metílico de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetilpiperidin-4-il]-benzóico

De acordo com o exemplo 24b (alternativ b), 33,24 g de éster metílico de ácido 4-[(2S,4R,5R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetilpiperidin-4-il]-benzóico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,43$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 6,79$.

j) Éster metílico de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-Hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetilpiperidin-4-il]-benzóico

De acordo com o exemplo 24b (alternativa c), 24,19 g de éster metílico de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-benzóico são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. $R_f = 0,45$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 6,46$.

k) Éster metílico de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-Hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-benzóico

A uma solução de 6 g de éster 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfónico em 42 ml de N,N-dimetilformamida e 32 ml de metanol é adicionado 3,1 ml de trietilamina, 245 mg de acetato de paládio (II) e 454 mg de 1,3-bisdifenilfosfinopropano. A mistura de reacção é carregada numa autoclave e sujeita a uma pressão de monóxido de carbono de 70 bars e subsequentemente aquecida até 70°C. A mistura de reacção é mantida durante 5 horas sob essas condições seguida da concentração da mistura sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto como um óleo amarelo escuro. R_f = 0,38 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 3,75.

1) Éster 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfónico

A uma solução de 29,39 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-hidroxi-fenil)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol em 170 ml de diclorometano são adicionados 29,23 g de sulfonamida N-feniltrifluorometano e 11,55 ml de trietilamina. A mistura de reacção é agitada durante 2 horas à 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 flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como sólido branco. R_f = 0,27 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,46.

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

De acordo com o exemplo 90b, 25 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol (do exemplo 24b-c) são utilizados para produzir o composto em título como uma espuma brnaca. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 3,22.

De acordo com os processos descritos no exemplo 131, os compostos seguintes são preparados de uma maneira análoga:

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

Utilizando etilamina em vez de metilamina.

137 3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

Utilizando iodeto de metilo em vez de 1-bromo-2-metoxi-etano.

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

Utilizando iodeto de metilo em vez de 1-bromo-2-metoxi-etano e (S)-1-amino-propan-2-ol [2799-17-9] em vez de metilamina.

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

Utilizando iodeto de metilo em vez de 1-bromo-2-metoxi-etano e (R)-1-amino-propan-2-ol [2799-16-8] em vez de metilamina.

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

Utilizando iodeto de metilo em vez de 1-bromo-2-metoxi-etano e 2-metil oxi-etilamina [199-87-3] em vez de metilamina.

Exemplo 134

Éster metílico de ácido (R)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-propil)-carbâmico

De acordo com o processo geral D, éster metílico de ácido {(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sufonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil}-carbâmico é utilizado para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster metílico de ácido {(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil}-carbâmico

A uma solução de 403 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propilamina em 4 ml de diclorometano é adicionado 0,4 ml de trietilamina e 0,145 ml de metilcloroformiato à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 3 horas, diluída com diclorometano, lavada com água e as fases orgânicas são separadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o material em bruto. O material em bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo.

R_f = 0,47 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,23.

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

De acordo com o processo E, 1,7g de 6-[(3R,4R,6R)-6-(R)-2-azido-butil)-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são hidrogenados para produzir o composto em título depois de cromatografia flash (SiO₂ 60F) como um óleo castanho. R_f = 0,14 (diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% 200:10:1); R_t = 4,52.

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

A uma solução de 2,55 g de éster (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propílico de ácido metanossulfónico (diastereomero 2) (do exemplo 64c) em 5,0 ml de N,N-dimetil-formamida é adicionado 1,81 g de azida de sódio e a mistura é aquecida a 80°C durante a noite. A mistura de reacção é diluída com água e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas é combinadas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto em título o qual é purificado por cromatografia flash (SiO₂

60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 01,4 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,52.

Exemplo 135

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

De acordo com o processo geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

O material de partida é preparado como se segue:

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

A uma solução de 60 mg de 1-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (do exemplo 128) em N,N-dimetilformamida é adicionado 25 mg de hidreto de sódio e 0,2 ml de iodeto de metilo. A mistura de reacção é agitada durante 2 dias à temperatura ambiente, acidificada com ácido clorídrico a 1N e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão

reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título como um óleo amarelo. R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,70.

Exemplo 141

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

De acordo com o processo geral A, 300 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 127c 500 mg de 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-4-il]-fenol e 1-bromo-2-metoxi-etano são utilizados para produzir o

composto em título como u óleo amarelo. Rf = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,08.

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

Semelhante ao exemplo 90b, 1,8 g de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do exemplo 73 a) são utilizados para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rf = 0,21 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,34.

Exemplo 142

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

De acordo com o processo geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoximetil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina é utilizada para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

Semelhante ao exemplo 131c, {4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-4-il]-fenil}-metanol e iodeto de metilo são utilizados para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

b) {4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-4-il]-fenil}-metanol

De acordo com os processos descritos no exemplo 131d-g, 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-4-il]-fenol (do exemplo 141b) é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

De acordo com os processos descritos no exemplo 142, o composto seguinte é preparado de maneira análoga:

143 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-6-
(R)-2-[1,2,4]triazole-1-il-butyl)-piperidin-3-iloxi-
metil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazina

Utilizando 1-bromo-2-metoxi-etano em vez de iodeto de metilo.

Exemplo 145

Éster de 2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etílico de ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o processo geral A, 0,44 g de éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etílico de ácido dimetilcarbâmico são utilizados para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o exemplo 60a partindo de 0,7g de 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol são utilizados para produzir o composto em título como um óleo a amarelo. Rf = 0,28 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,70.

b) 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-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-metoxi-propílico de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético são utilizados para produzir o composto em título como um óleo incolor. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,24.

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

De acordo com o processo descrito n exemplo 90a-b (utilizando 4 equivalentes de carbonato de césio e 2,2 equivalentes de cloreto de 3-metoxipropilo), 1,17 éster

metílico de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do exemplo 51b) é utilizado para produzir o composto em título como um óleo amarelo. Rt = 5,46.

Exemplo 146

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

De acordo com o processo geral A, (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) e metilamina (8M em etanol) são utilizados para produzir os compostos em título, os quais são identificados baseados nos seus valores Rf.

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

De acordo com o exemplo 19b, 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo (mistura diastereomérica) é utilizada para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

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

De acordo com o processo descrito no exemplo 64b-e, N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]N-metil-acetamida (mistura diastereomérica) é utilizada para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

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

De acordo com o exemplo 29c, ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

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

De acordo com o processo descrito no exemplo 19b-c, éster de (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sufonil)-piperidin-2-ilmetílico de ácido metanossulfônico (do exemplo 131d) é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

De acordo com o processo descrito no exemplo 146, os compostos seguintes são preparados de maneira análoga:

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

Utilizando dimetilamina em vez de metilamina.

152 (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butiramida

Em vez das condições do exemplo 146 a, são utilizadas condições do exemplo 6a.

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

Partindo de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do exemplo 156f)

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

Partindo de N-Metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-metoxi-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do exemplo 29c)

Exemplo 147

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

De acordo com o processo geral A, 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, metilamina (8M em etanol) e ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico são utilizados para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor RF.

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

De acordo com o exemplo 65b, éster metílico de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

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

A uma solução agitada de 0,157 mmol litiodiisopropilamida (0,5M em THF) foi adicionado a -78°C 0,150 mmol de éster metílico de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico (dissolvido em 0,3 ml THF). Depois da agitação durante 30 minutos 0,11 mmol de

iodeto de metilo foi adicionado a -78°C e a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Esta solução foi então adicionada de novo a uma solução de 0,157 mmol de litiodiisopropilamida (0,5M em THF) a -78°C e foi agitada durante 30 minutos adicionais. 0,11 mmol iodeto de metilo foi adicionado a -78°C e a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura de reacção é hidrolizada com 0,5M HCl e extraída três vezes com éter metil terc-butílico. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e o solvente é removido sob pressão reduzida. O composto em título é purificado por meio de cromatografia flash (SiO_2 60F) e é identificado baseado no seu valor Rf.

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

De acordo com o exemplo 51b, ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sufonil)-piperidin-2-il]-propiónico é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

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

ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-
propiónico

De acordo com o processo descrito no exemplo 19b-c, éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etílico de ácido metanossulfônico é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

f) Éster 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]etílico de ácido metanossulfônico

De acordo com o processo geral F, 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sufanil)-piperidin-2-il]-etanol é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

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

De acordo com o processo geral C, ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-

metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do exemplo 146e) é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

De acordo com o processo descrito no exemplo 147, os compostos seguintes são preparados de maneira análoga:

148 3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

Utilizando dimetilamina em vez de metilamina.

159 3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

Partindo de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico (do exemplo 156c).

160 3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

Partindo de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico (do exemplo 156c) e utilizando dimetilamina em vez de metilamina.

Exemplo 149

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

De acordo com o processo geral A, (S) 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-butiramida é utilizado para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral D, ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) e metilamina (8M em etanol) são utilizados para produzir os compostos em título, os quais são identificados baseados nos seus valores Rf.

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

De acordo com o exemplo 65b, éster metílico de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

c) Éster metílico de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o exemplo 65c (utilizando butirato de metilo em vez de isobutirato de metilo), 6-[(3R,4R,6S)-

6-bromometil-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do exemplo 131c) é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

De acordo com os processos descritos no exemplo 149, os compostos seguintes são preparados de uma maneira análoga:

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

Em vez das condições do exemplo 149a, são utilizadas condições do exemplo 6a.

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

Partindo de ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica)

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o exemplo 65b, éster 3-metoxi-propílico de ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica) é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

b) Éster 3-metoxi-propílico de ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o processo descrito no exemplo 90a-b (utilizando 4 equivalentes de carbonato de césio e 2,2 equivalentes de cloreto de 3-metoxipropil), éster metílico de ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-metoxifenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica) é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

c) Éster metílico de ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o exemplo 65c, 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do exemplo 65d) e butilato de metilo são utilizados para produzir o composto em título o qual é identificado baseado nos seus valores Rf.

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

Partindo de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do exemplo 65d).

Exemplo 150

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

De acordo com o processo geral A, (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-

metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida (do exemplo 149a) é utilizado para produzir o composto em título.

De acordo com os processos descritos no exemplo 150 e 149, os compostos seguintes são preparados de uma maneira análoga:

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

Em vez das condições do exemplo 159a, são utilizadas as condições do exemplo 6a.

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

Partindo do ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica) (do exemplo 162a).

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

Partindo de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi-metil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina (do exemplo 65d).

Exemplo 156

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

De acordo com o processo geral A, (S)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral C, 4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona é utilizado para produzir os compostos em título que são identificados baseados no seu valor Rf.

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

De acordo com o processo descrito no exemplo 29 b-c, ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxipropoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

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

De acordo com o processo descrito n exemplo 19b-c, éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]etílico de ácido metanossulfónico é utilizado para produzir o

composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

d) Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]etílico de ácido metanossulfônico

De acordo com o processo geral F, 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]etanol é utilizado para produzir o composto em título que é identificado baseado no seu valor Rf.

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

De acordo com o processo geral C, ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

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

De acordo com o exemplo 65b, éster 3-metoxi-propílico de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do exemplo 145c) é utilizado para produzir o composto em título o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

De acordo com os processos descritos no exemplo 156, o composto seguinte é preparado de uma maneira análoga:

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

Partindo de (R)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (do exemplo 156a).

Exemplo 164

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

De acordo com o processo geral A, (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-

metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida (do exemplo 146a) é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

De acordo com os processos descritos no exemplo 164 e 146, o composto seguinte é preparado de uma maneira análoga:

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

Partindo de N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do exemplo 29c).

Exemplo 169

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

De acordo com o processo geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-

propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina é utilizado para produzir o composto em título.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

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

De acordo com o processo geral E (utilizando etanol como solvente), 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilidenometil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina é utilizado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor Rf.

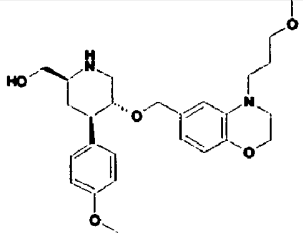
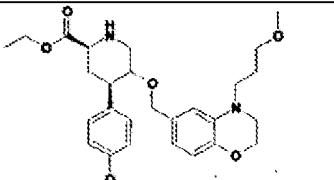
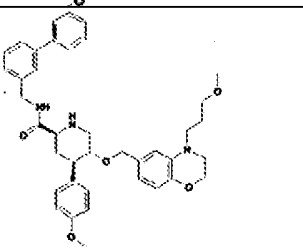
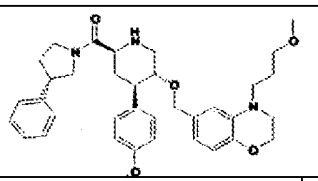
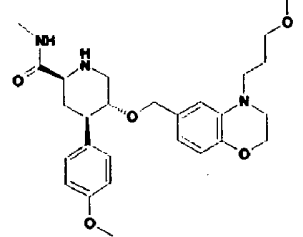
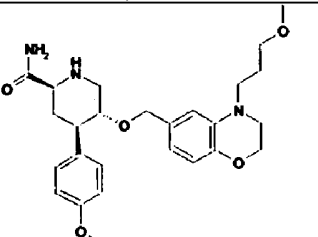
b) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilidenometil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina

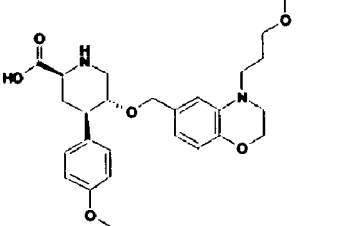
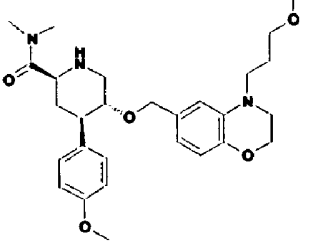
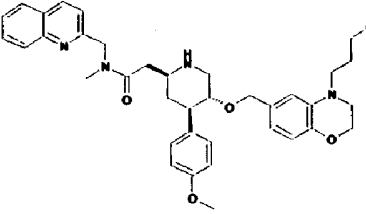
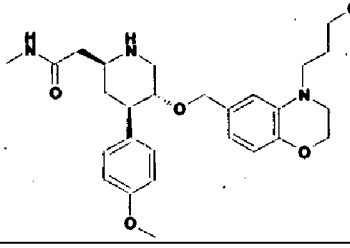
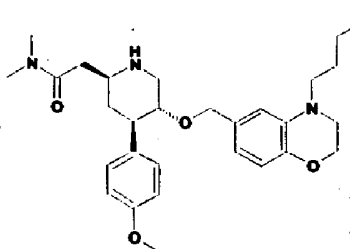
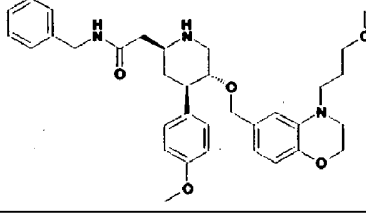
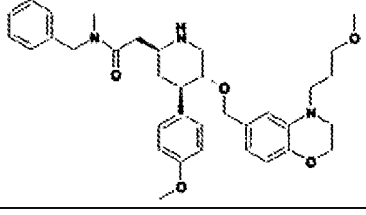
Uma suspensão de 2,3 mmol de brometo de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-trifenil-fosfônio e 7,5 ml de tetrahidrofurano a 0°C é tratado com 3,2 mmol de n-butillítio (1,6M em hexano). A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, e depois é

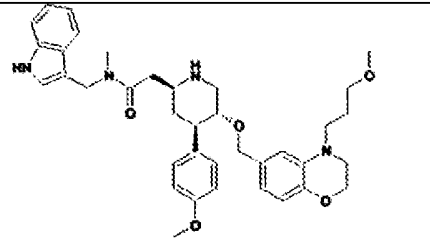
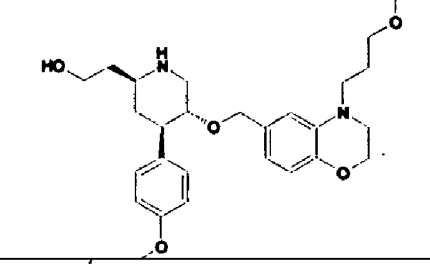
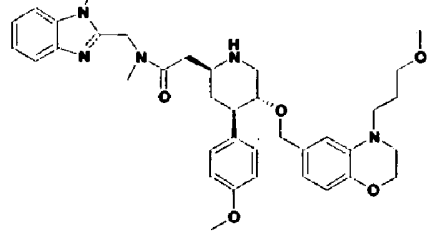
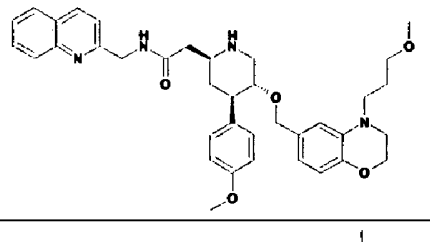
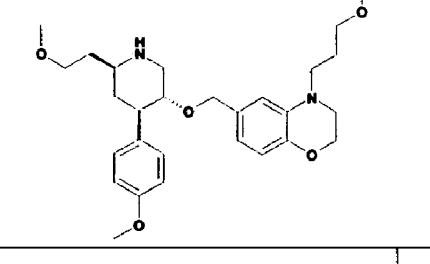
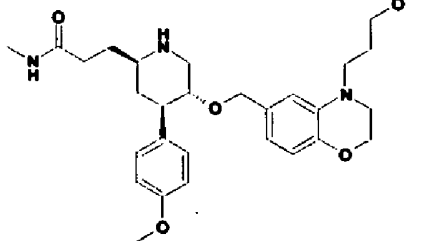
tratada com uma solução de tetrahidropiran-4-ona em 2,5 ml de tetrahidrofurano. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, depois deitada numa solução de cloreto de amónio a 1M e extraída com éter metil terc-butílico. As fases combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash (SiO₂ 60F) para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor R_f.

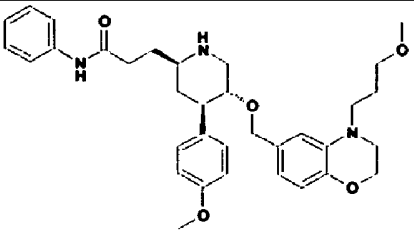
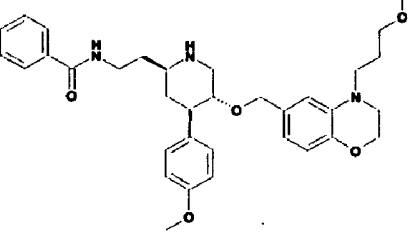
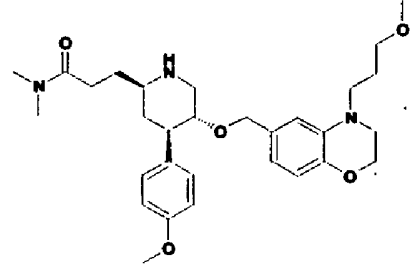
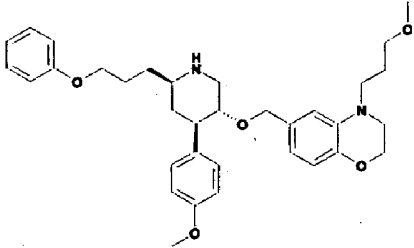
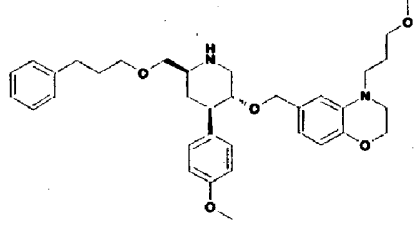
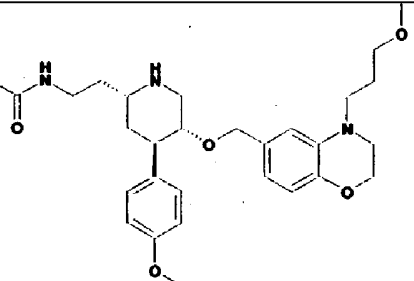
c) Brometo de [(2S,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-ptopil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-trifenil-fosfónio

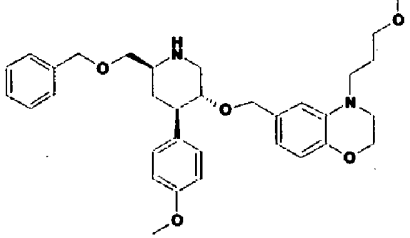
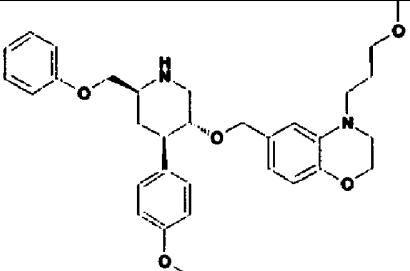
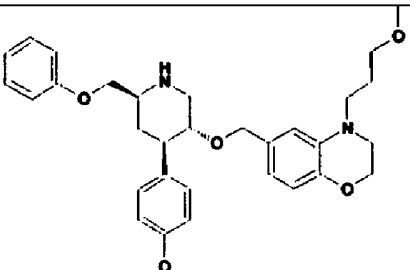
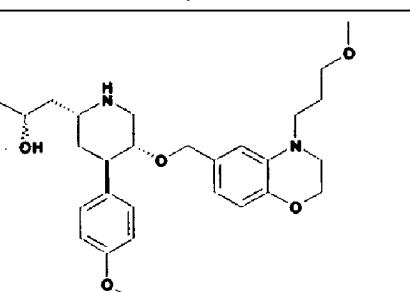
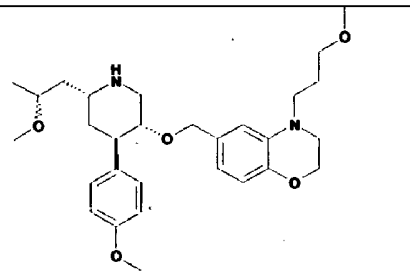
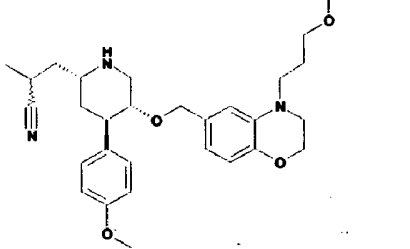
Uma solução de 3 mmol de 6-[(3R,4R,6R)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do exemplo 65d) em 5 ml de acetonitrilo é tratada com 3,6 mmol de trifenil fosfina e agitada a 70°C durante 12 horas. A mistura de reacção é arrefecida à temperatura ambiente e o sólido é filtrado para produzir o composto em título, o qual é identificado baseado no seu valor R_f.

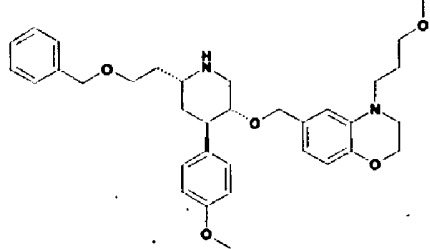
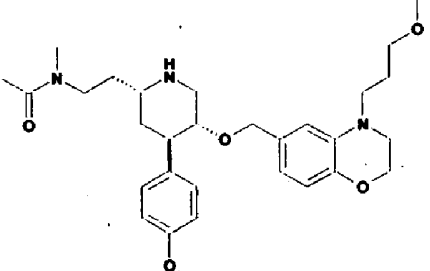
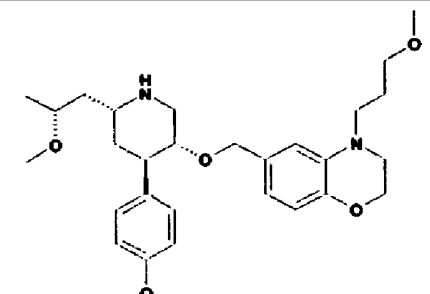
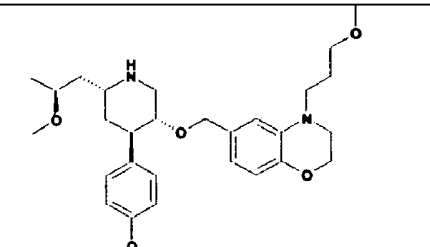
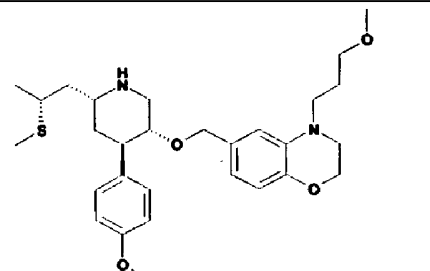
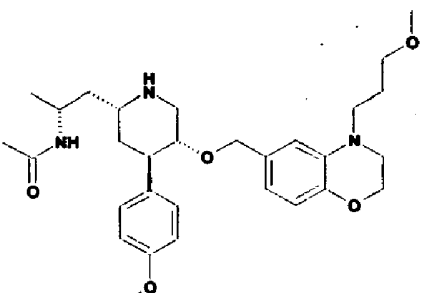
Nr.	Estrutura	Aparência	Rf (sistema)	Rt (proceeso)
1		Incolor	0,15 (A)	3,00
2		Óleo amarelo	010 (B)	3,80
3		Sólido incolor	0,20 (C)	4,47
4		Espuma incolor	0,15 (C)	4,27
5		Óleo amarelo	0,28 (D)	3,39
6		Óleo amarelo	0,30 (D)	3,31

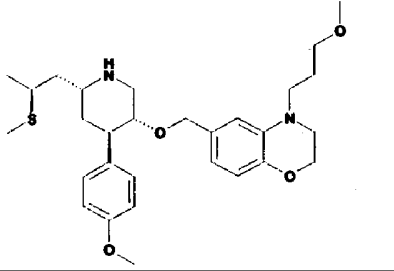
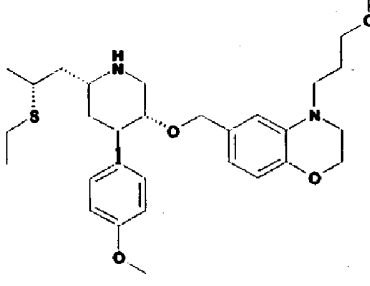
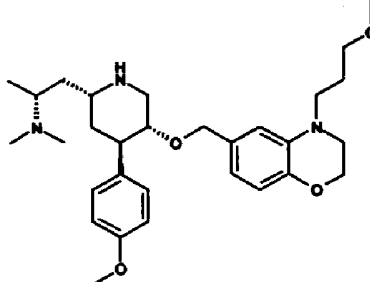
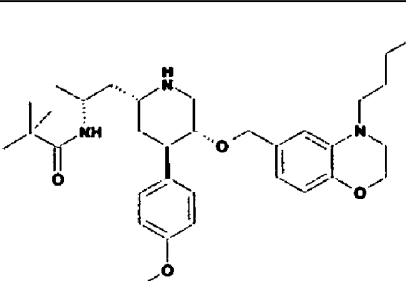
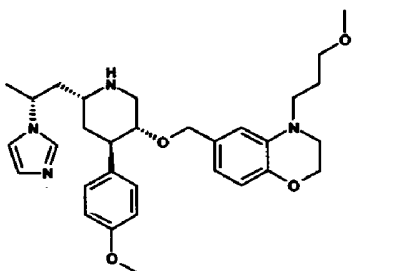
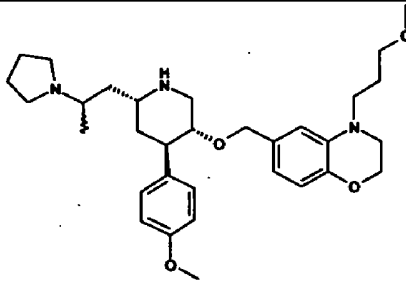
7		Sólido branco	0,64 (E)	3,44
8		Óleo amarelo	0,37 (D)	3,52
9		Óleo amarelo	0,25 (A)	3,57
10		Óleo amarelo	0,40 (D)	3,38
11		Óleo laranja	0,30 (D)	3,60
12		Óleo castanho	0,25 (A)	3,57
13		Óleo castanho	0,33 (A)	4,19

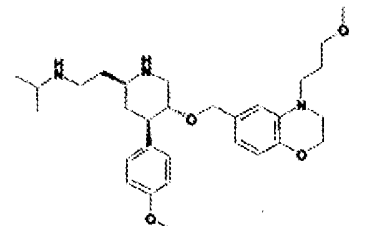
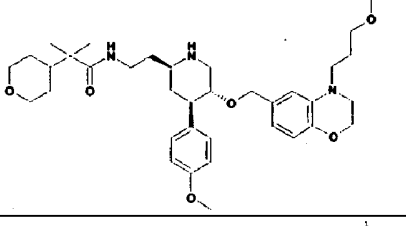
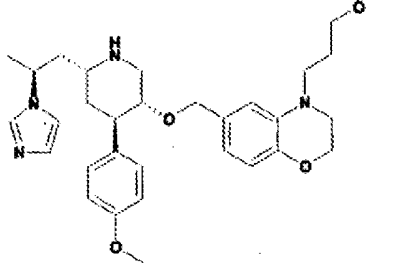
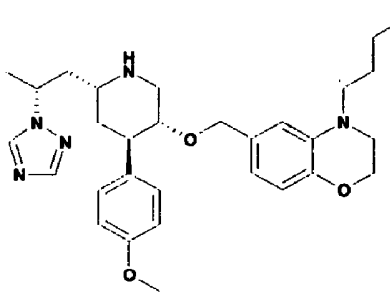
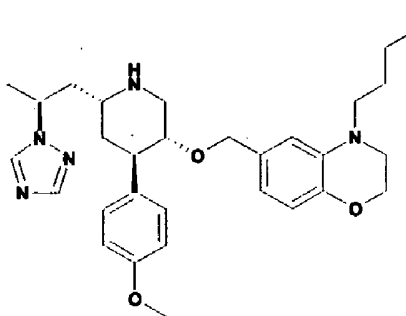
14		Óleo amarelo	0,25 (A)	4,16
15		Óleo incolor	0,17 (A)	3,44
16		Óleo amarelo	0,40 (D)	3,47
17		Óleo amarelo	0,40 (D)	3,43
18		Óleo incolor	0,10 (A)	3,74
19		Óleo amarelo	0,15 (D)	3,39

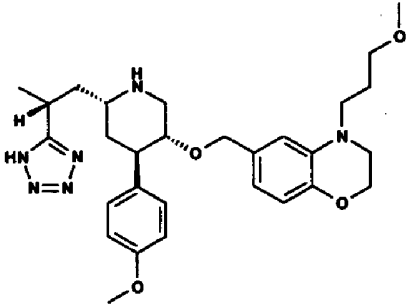
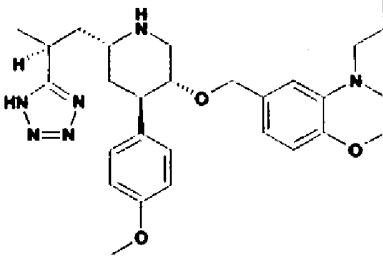
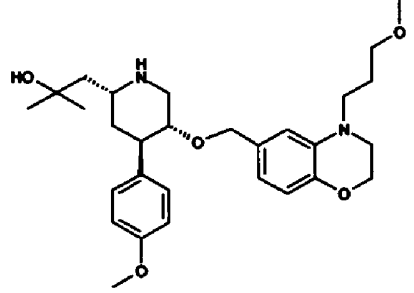
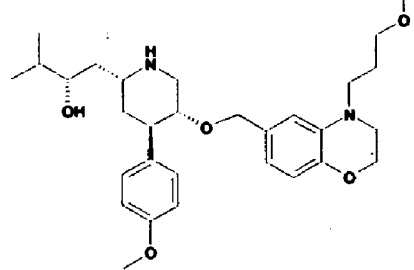
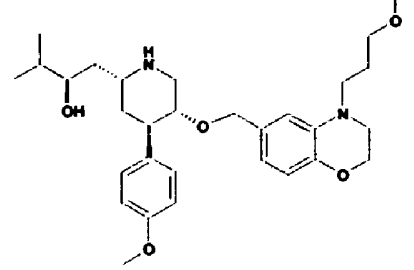
20		Óleo escuro	0,30 (F)	4,03
21		Óleo incolor	0,17 (A)	3,98
22		Óleo amarelo	0,15 (D)	3,39
23		Óleo amarelo	0,60 (D)	4,41
24		Óleo amarelo	0,45 (G)	4,66
25		Óleo amarelo	0,08 (H)	3,54

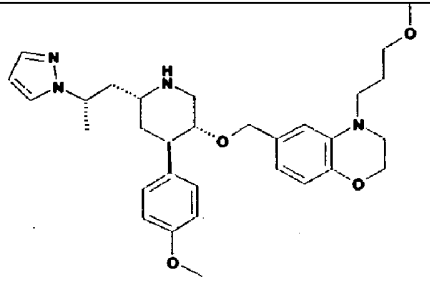
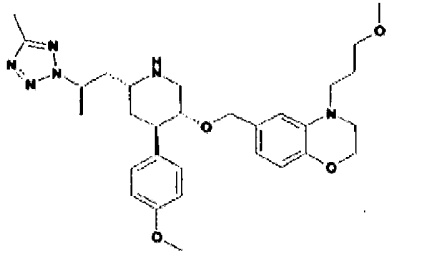
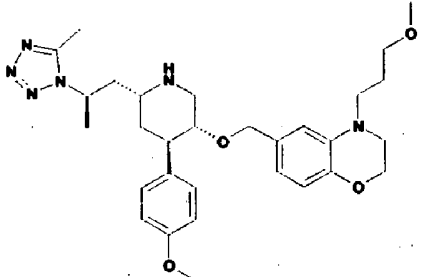
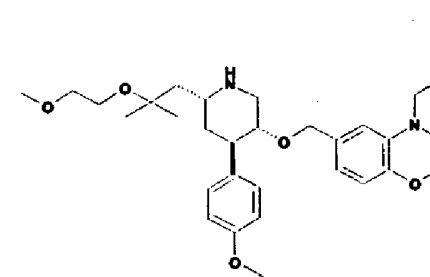
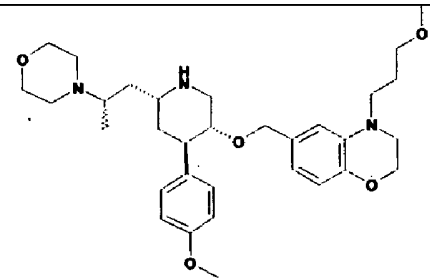
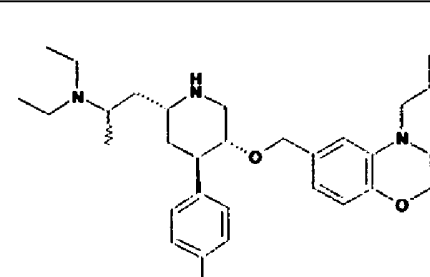
26		Óleo amarelo	0,36	4,33
27		Óleo incolor	0,28 (B)	4,25
28		Óleo incolor	0,30 (B)	4,27
29		Óleo amarelo	0,30 (A)	3,68/3,74
30		Óleo amarelo	0,34 (A)	4,15
31		Óleo verde	0,17 (F)	3,98

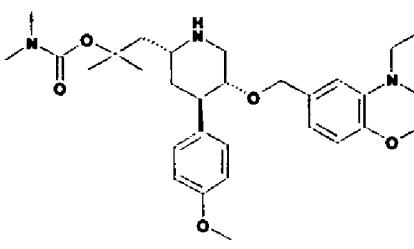
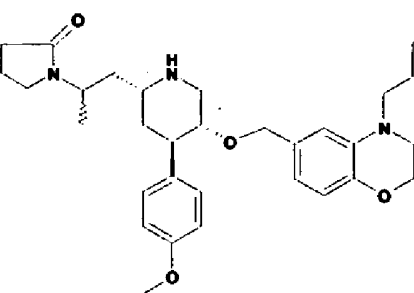
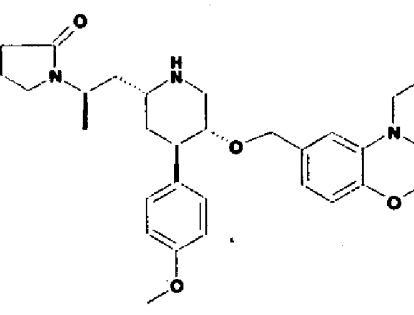
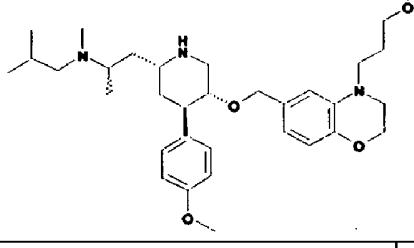
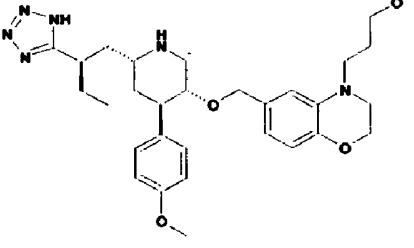
32		Óleo amarelo	0,06 (B)	4,56
33		Óleo amarelo	0,19 (F)	3,74
34		Óleo incolor	0,34 (A)	4,31
35		Óleo incolor	0,34 (A)	4,31
36		Óleo vermelho	0,04 (C)	4,43
37		Óleo incolor	0,17 (A)	3,92

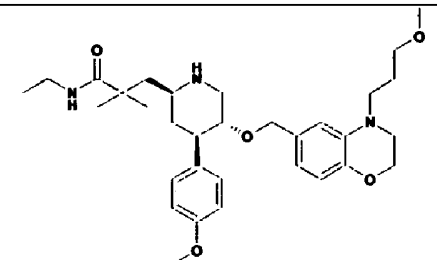
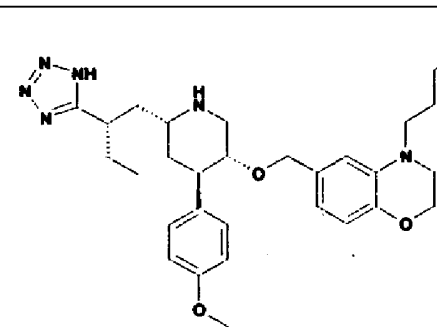
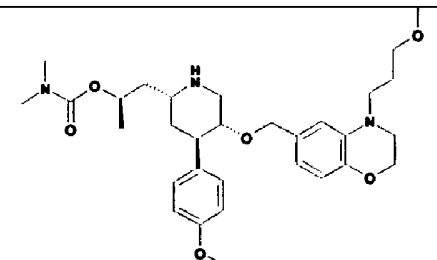
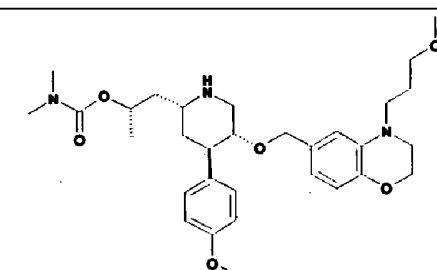
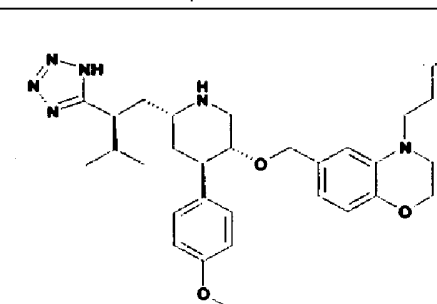
38		Óleo amarelo	0,12 (D)	4,45
39		Óleo amarelo	0,05 (I)	4,61
40		Óleo vermelho	0,01 (B)	3,21
41		Óleo amarelo	0,35 (F)	4,32
42		Óleo incolor	0,09 (A)	3,23
43		Óleo incolor	0,05 (J)	3,36

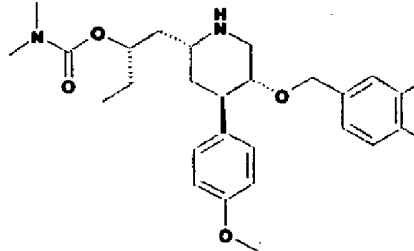
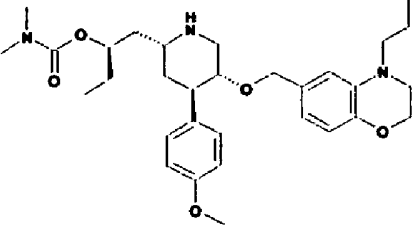
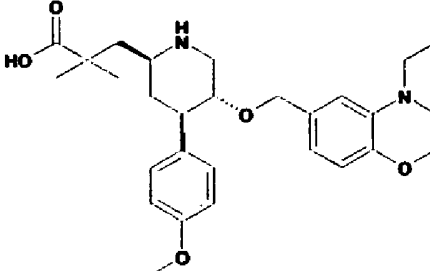
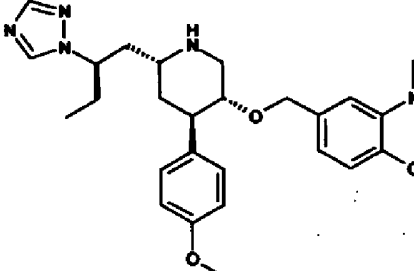
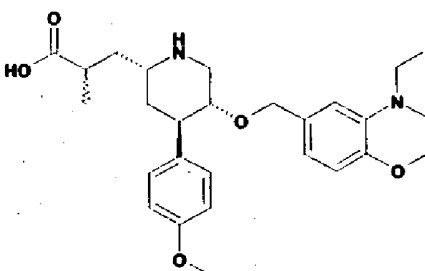
44		Óleo incolor	0,01 (C)	3,31
45		Óleo amarelo	0,4 (D)	3,87
46		Óleo amarelo	0,13 (K)	3,32
47		Óleo incolor	0,10 (K)	3,57
48		Óleo incolor	0,13 (K)	3,63

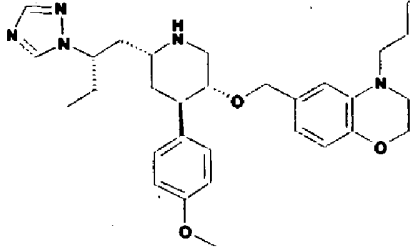
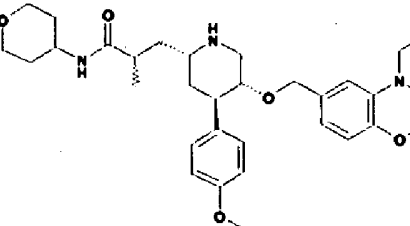
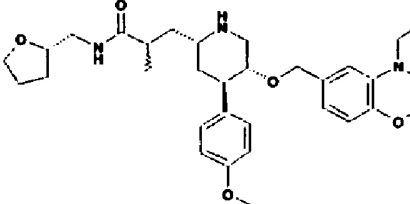
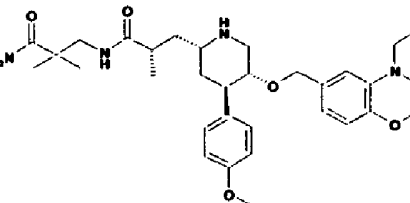
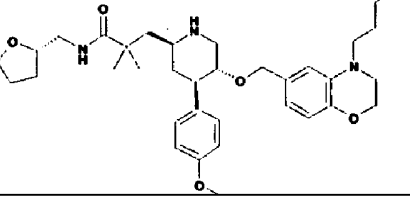
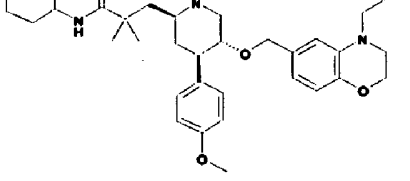
49		Cristais amarelos	0,10 (L)	3,60
50		Cristais amarelos	0,10 (L)	3,60
51		Óleo amarelo	0,40 (D)	3,96
52		Óleo amarelo escuro	0,30 (M)	4,05
53		Óleo incolor	0,25 (A)	4,16

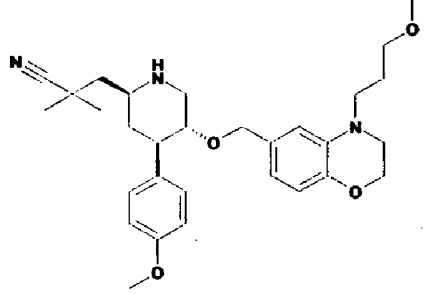
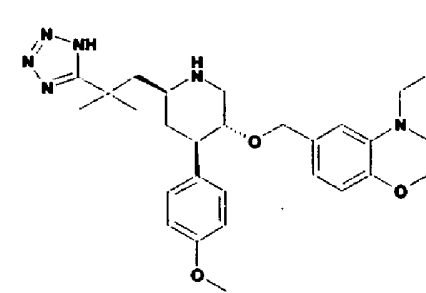
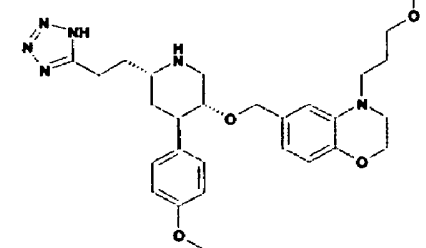
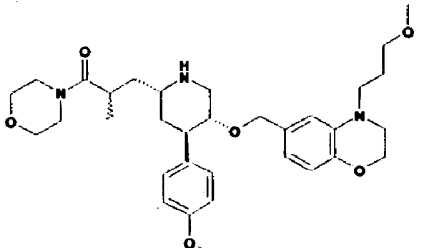
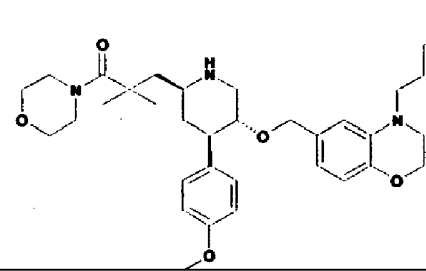
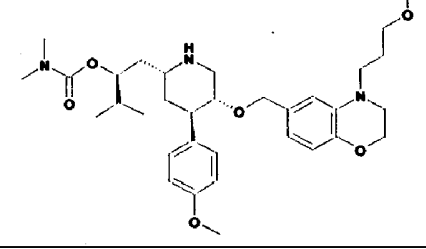
54		Óleo amarelo	0,25 (A)	3,92
55		Óleo amarelo	0,15 (A)	3,72
56		Óleo amarelo	0,5 (M)	3,93
57		Óleo amarelo	0,28 (D)	4,56
58		Óleo amarelo	0,40 (M)	3,34
59		Óleo amarelo	0,35 (N)	3,43

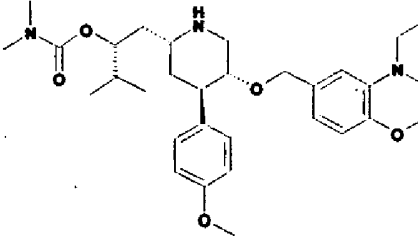
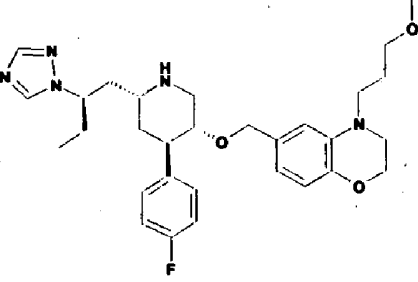
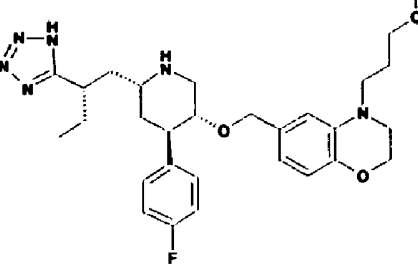
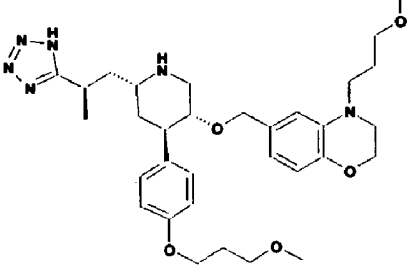
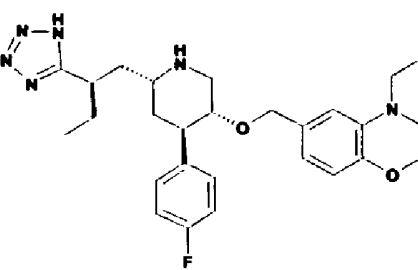
60		Óleo amarelo	0,36 (D)	4,27
61		Óleo amarelo	0,30 (M)	3,90
62		Óleo amarelo	0,28 (M)	3,67
63		Óleo amarelo	0,46 (M)	3,59
64		Óleo amarelo	0,17 (M)	3,67

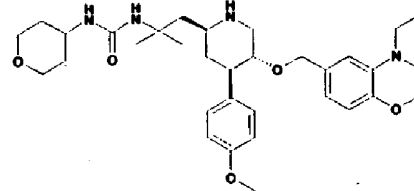
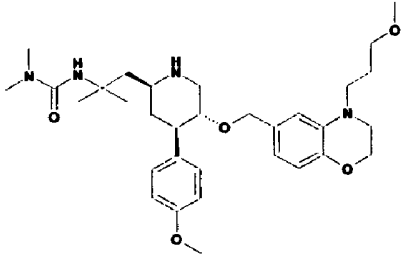
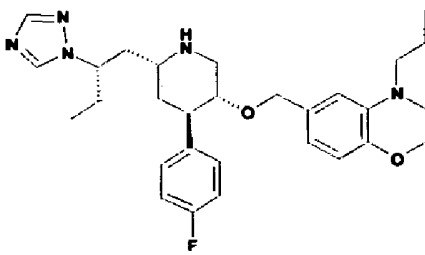
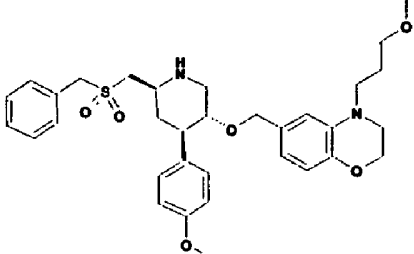
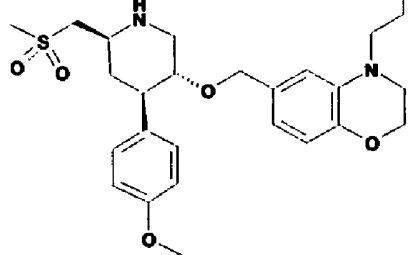
65		Óleo incolor	0,40 (D)	3,92
66		Óleo amarelo	0,16 (M)	3,74
67		Óleo incolor	0,48 (D)	4,25
68		Óleo incolor	0,48 (D)	4,08
69		Óleo incolor	0,20 (O)	3,78

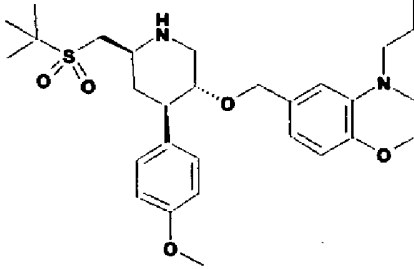
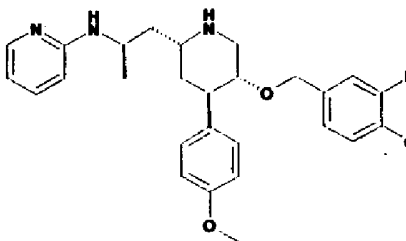
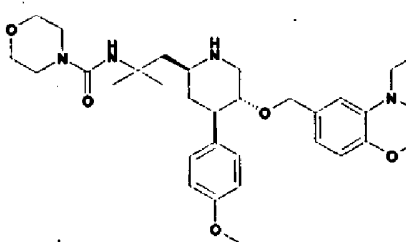
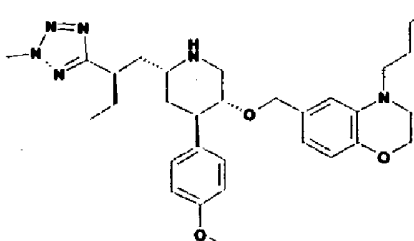
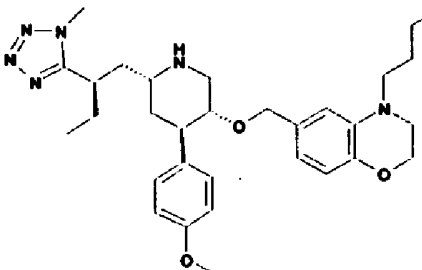
70		Óleo amarelo	0,50 (D)	4,16
71		Óleo amarelo	0,57 (D)	4,34
72		Óleo castanho	0,21 (D)	3,81
73		Óleo incolor	0,23 (A)	3,72
74		Óleo castanho	0,07 (D)	3,69

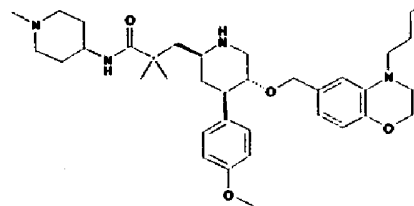
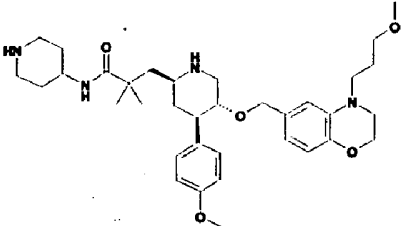
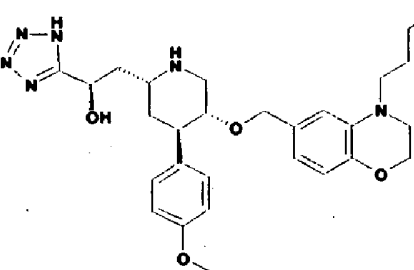
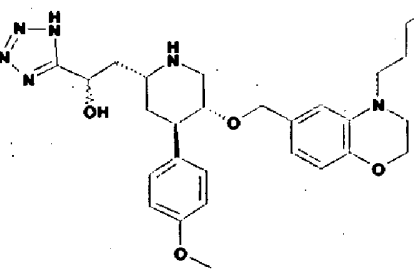
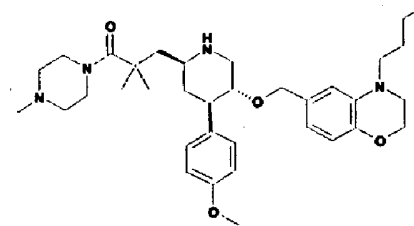
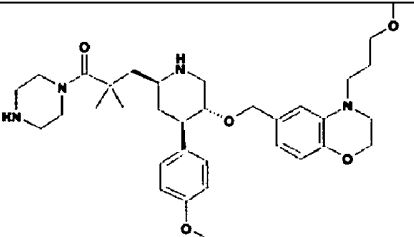
75		Óleo incolor	0,47 (M)	3,78
76		Óleo amarelo	0,11 (D)	3,63
77		Óleo amarelo	0,19 (D)	3,78
78		Óleo amarelo	0,31 (D)	3,53
79		Óleo incolor	0,31 (P)	4,05
80		Espuma branca	0,31 (P)	3,89

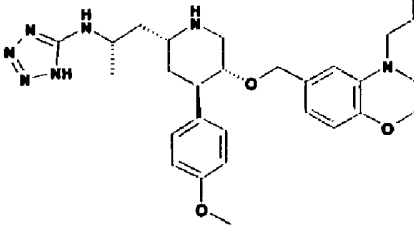
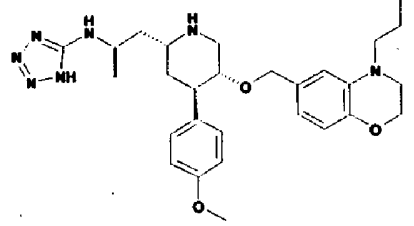
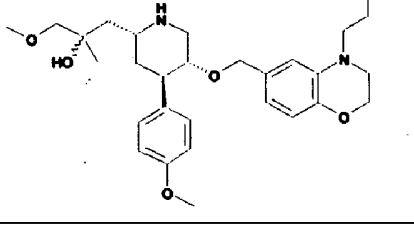
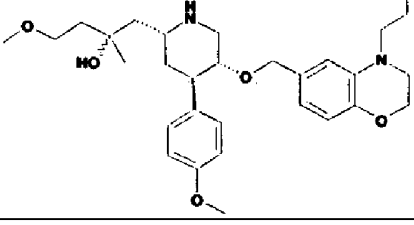
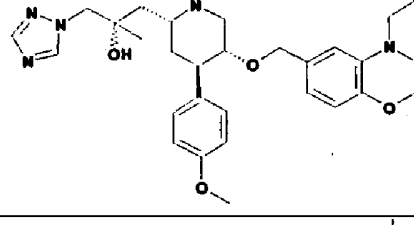
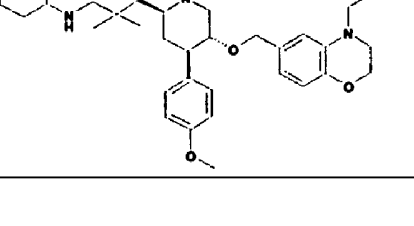
81		Espuma branca	0,34 (D)	3,98
82		Óleo amarelo	0,25 (O)	3,75
83		Óleo castanho	0,25 (Q)	3,54
84		Óleo amarelo	0,26 (D)	3,80
85		Espuma branca	0,16 (D)	0,16
86		Óleo amarelo	0,45 (D)	4,49

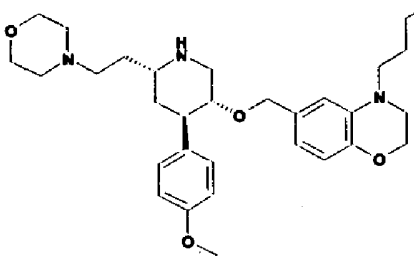
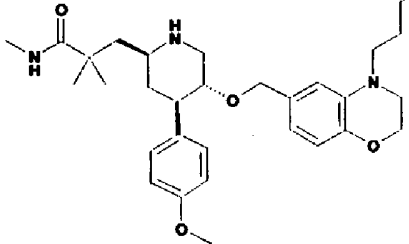
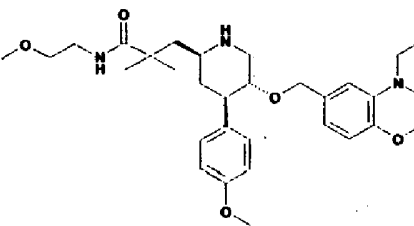
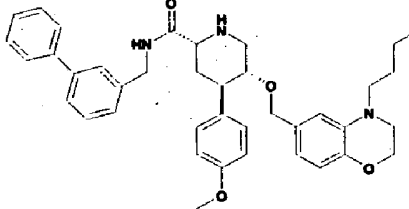
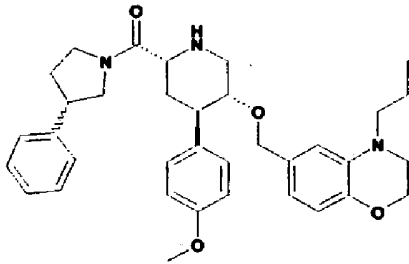
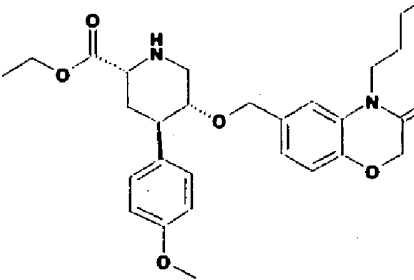
87		Óleo amarelo	0,35 (D)	4,37
88		Óleo castanho	0,45 (M)	3,92
89		Óleo vermelho	0,20 ()	3,90
90		Óleo castanho	0,30 (A)	3,57
91		Óleo vermelho	0,29 (M)	3,85

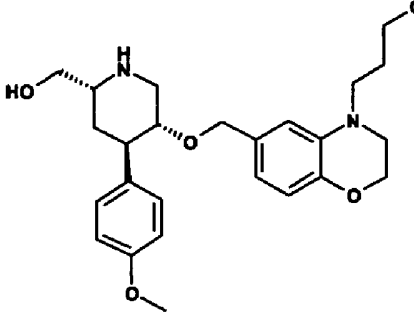
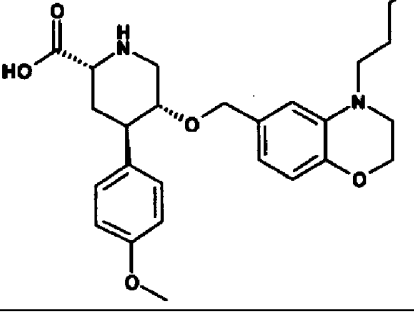
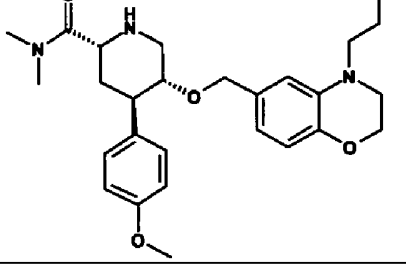
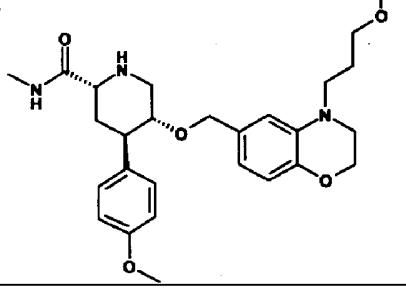
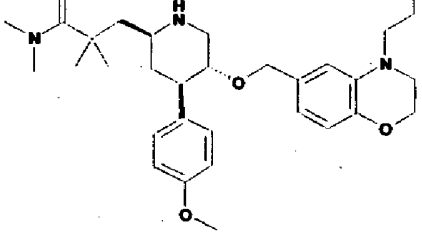
92		Espuma branca	0,158D9	3,79
93		Espuma branca	0,38 (D)	4,02
94		Óleo amarelo	0,36 (M)	3,93
95		Óleo incolor	0,26 (R)	4,07
96		Óleo incolor	0,19 (R)	3,54

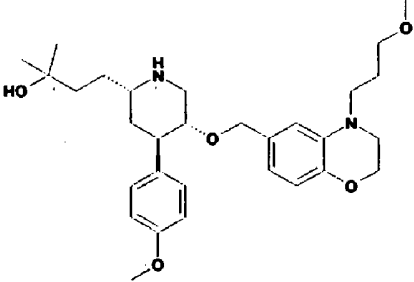
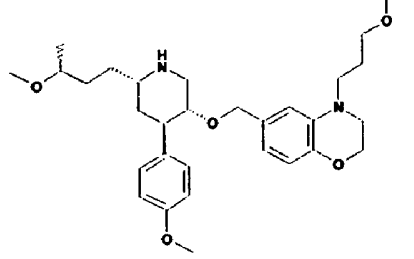
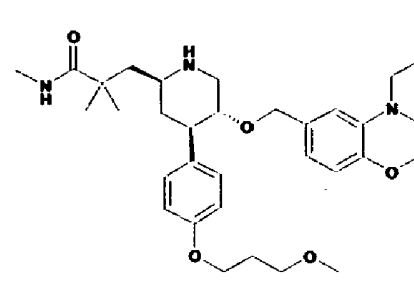
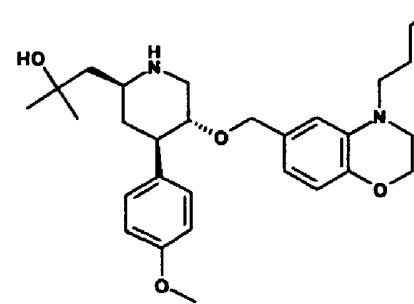
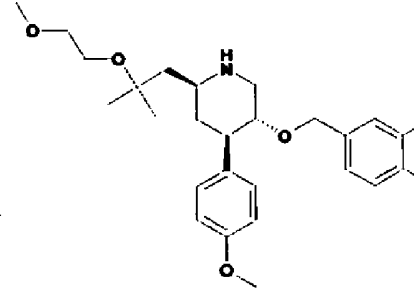
97		Óleo incolor	0,21 (R)	3,86
98		Espuma branca	0,11 (S)	3,42
99		Óleo amarelo	0,24 (C)	3,81
100		Óleo amarelo	0,35 (M)	3,88
101		Óleo amarelo	0,30 (M)	4,05

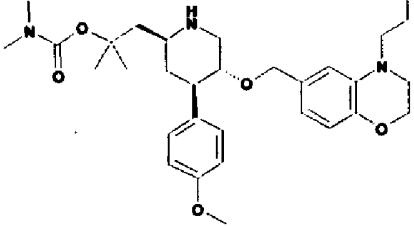
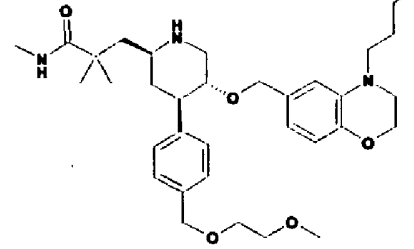
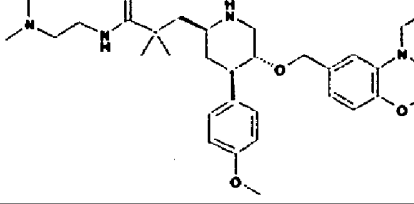
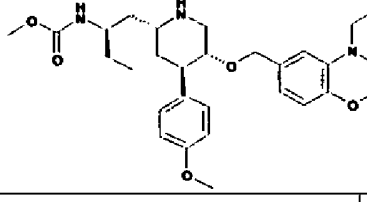
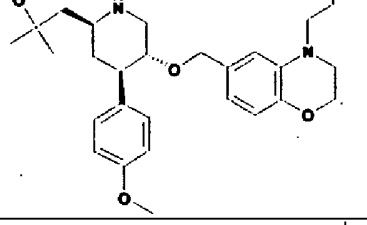
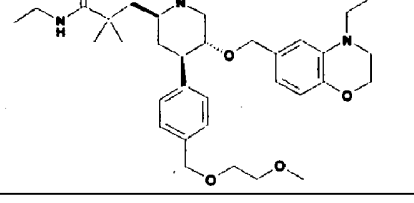
102		Óleo incolor	0,15 (G)	3,23
103		Óleo incolor	0,5 (U)	3,22
104		Óleo amarelo	0,45 (J)	3,48
105		Espuma amarela	0,45 (J)	3,49
106		Óleo incolor	0,25 (K)	3,36
107		Óleo incolor	0,20 (K)	3,32

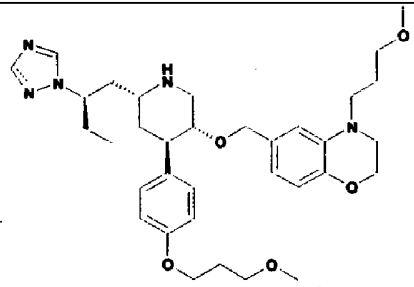
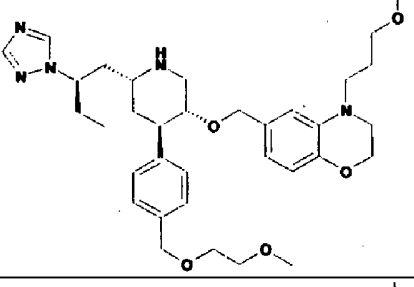
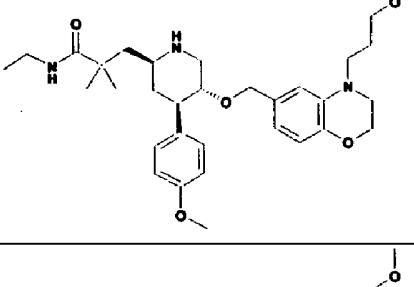
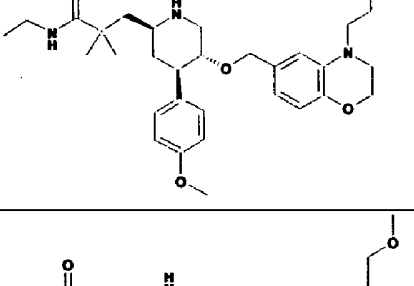
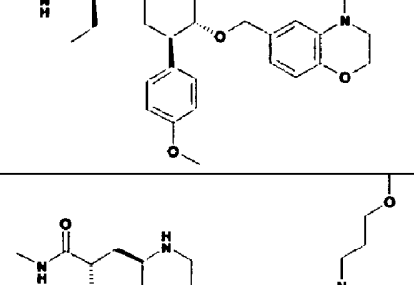
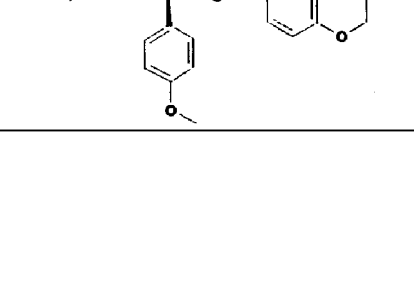
108		Cristais bege	0,28 (A)	3,52
109		Cristais bege	0,25 (A)	3,60
110		Óleo amarelo	0,33 (A)	3,91
111		Óleo amarelo	0,24 (A)	4,03
112		Óleo amarelo	0,19 (A)	3,59
113		Óleo amarelo	0,31 (J)	3,32

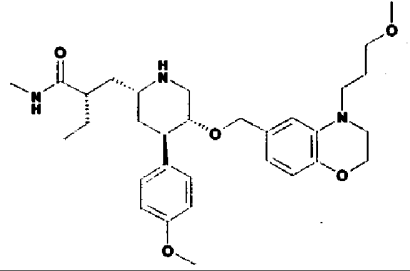
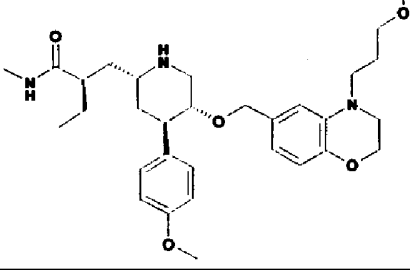
114		Óleo incolor	0,20 (C)	3,18
115		Óleo incolor	0,16 (C)	3,77
116		Óleo incolor	0,16 (C)	3,79
117		Espuma branca	0,20 (C)	4,55
118		Espuma branca	0,15 (C)	4,33
119		Óleo incolor	0,14 (T)	3,62

120		Óleo amarelo	0,17 (D)	3,09
121		Sólido branco	0,41 (E)	3,43
122		Sólido creme	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
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
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

167		Óleo amarelo	0,60 (X)	3,75
168		Óleo amarelo	0,64 (X)	3,69

Sistemas eluentes de cromatografia de camada fina:

A diclorometano-metanol = 10:1

B EtOAc

C diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% = 200:20:1

D diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco 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

I EtOAc-heptano = 5:1

J diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% = 100:10:1

K diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% = 10:1:0,1

L EtOAc-heptano = 1:1

M diclorometano-metanol = 9:1

N diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% =
40:10:1

O diclorometano-metanol-ácido acético concentrado =
100:10:1

P diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% =
90:10:1

Q diclorometano-metanol-ácido acético concentrado =
100:10:2

R diclorometano-metanol = 30:1

S diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% =
600:20:1

T diclorometano-metanol-25% amonoo concentrado = 200:5:1

U diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% =
5:1:0.1

V tolueno-EtOAc-trietilamina = 5:3:0,2

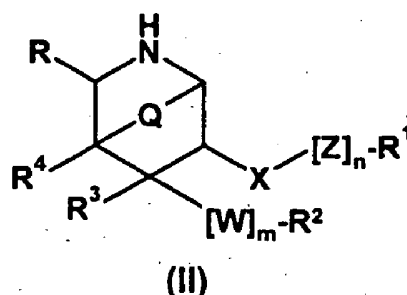
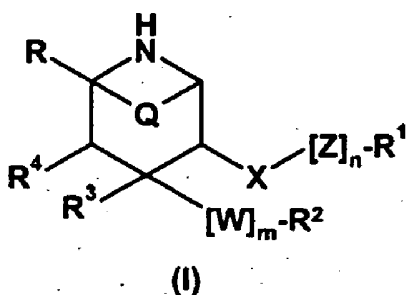
W diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% =
200:40:1

X diclorometano-metanol-concentrado de amoníaco a 25% =
200:40:1

Lisboa, 10 de Novembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou (II)



em que

R é C₂₋₈-alquenilo, C₂₋₈-alquinilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo-C₀₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo-sulfonil-C₁₋₈-alquilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carboxil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente O-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₁₋₈-alquilo ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquilo, opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado

ou

R é C₂₋₈-alquenilo, C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquinilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino- C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₁₋₈-alquilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carboxil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente O-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₁₋₈-alquilo ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado, sendo cada um dos radicais substituído por 1-4 radicais C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-

alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanil, C₁₋₈-alquil-sulfinilo, aril-C₁₋₈-alcoxi, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 arilo ou C₁₋₈-alcoxi, arilo, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈-alcoxi, aril-amino, ciano, C₃₋₈-cicloalquilo, halogénio, heterociclil-C₀₋₈-alquilo, heterociclil-C₁₋₈-alcoxi, heterociclil-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclil-carbonilo, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di- C₁₋₈-alquilado, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoiloxi opcionalmene N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, sulfamoilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo opcionalmente N-arilado ou substituído por N-heterociclilo, oxo, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

R¹ é 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo ou 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo substituído por pelo menos um substituinte seleccionado a partir de C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo;

R² é acenaftilo, ciclohexilo, diazinilo, furilo, imidazolilo, naftilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxopiridinilo, tetrazolilo, tienilo, ou triazoleilo, cada um dos referidos radicais pode ser substituído por 1-3 grupos C₁₋₈-alcanoiloxi-C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxycarbonilo, C₁₋₈-

alcoxicarboniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, carboxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, ciano, ciano-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halo-C₁₋₈-alquilo, halogénio, hidroxí-C₁₋₈-alquilo, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi ou trifluorometilo, ou um grupo C₁₋₈-alquilenodioxí, e/ou por um radical L1- T1- L2- T2- L3- T3- L4- T4- L5-U;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada um independentemente uma ligação, C₁₋₈-alquilenó ou C₂₋₈-alquéníleno ou C₂₋₈-alquíníleno, C₃₋₈-cicloalquénó ou estão ausentes.

T1, T2, T3 e T4 são cada um 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) -O- ou -NR⁸-

(h) -S(O)₀₋₂-

(i) -SO₂NR⁶-

(j) -NR⁶SO₂-

(k) -CONR⁶-

(l) -NR⁶CO-

- (m) -O-CO-
- (n) -CO-O-
- (o) -O-CO-O-
- (p) -O-CO-NR⁶-
- (q) -N(R⁶)-CO-N(R⁶)-
- (r) N(R⁶)-CO-O-
- (s) pirrolidinileno, piperidinileno ou piperazinileno
- (t) -C(R¹¹)(R¹²)-

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

R³ é hidrogénio, hidroxilo, C₁₋₈-alcoxi ou C₂₋₈-alqueniloxi;
 R⁴ é hidrogénio, C₂₋₈-alquenilo, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilo, opcionalmente (N-C₁₋₈-alquilo)-C₁₋₈-alcoxycarbonil-amino-C₁₋₈-alcoxi, opcionalmente (N-C₁₋₈-alquilo)-C₁₋₈-alquilcarbonil-amino-C₁₋₈-alcoxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquil)-amino-C₁₋₈-alcoxi, benzilo, C₃₋₈-cicloalquiloxi, C₃₋₈-cicloalquiloxi-C₁₋₈-alcoxi, heterociclil-C₀₋₈-alcoxi, heterociclil-C₁₋₈-alcoxi, hidroxil, hidroxil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, hidroxil-C₁₋₈-alquilo, oxo ou um grupo R^{4a}-Z1-X1- em que R^{4a} é

- (a) H-
- (b) C₁₋₈-alquilo-
- (c) C₂₋₈-alquenilo-

- (d) hidroxí-C₁₋₈-alquilo-
- (e) polihidroxí-C₁₋₈-alquilo-
- (f) C₁₋₈-alquilo-O-C₁₋₈-alquilo-
- (g) arilo-
- (h) heterociclílo-
- (i) arilalquilo-
- (j) heterociclílalquilo-
- (k) ariloxialquilo
- (l) heterociclíloxialquilo-
- (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-
- (q) heterociclíl-S(O)₀₋₂-
- (r) HO-SO₃- ou seus sais
- (s) H₂N-C(NH)-NH-
- (t) NC-

e as ligações começando a partir de (n)-(t) conduzem a um átomo de carbono do grupo adjacente e este átomo de carbono é saturado se a ligação começa a partir de heteroátomo;

Z1

- (a) é uma ligação, está ausente, ou é um dos grupos
- (b) -C₁₋₈-alquilenó-
- (c) -C₂₋₈-alquêníleno-
- (d) -O-, -N(R¹¹)-, -S(O)₀₋₂-
- (e) -CO-
- (f) -O-CO-

- (g) $-O-CO-O-$
- (h) $-O-CO-N(R^{11})-$
- (i) $-N(R^{11})-CO-O-$
- (j) $-CO-N(R^{11})-$
- (k) $-N(R^{11})-CO-$
- (l) $-N(R^{11})-CO-N(R^{11})-$
- (m) $-CH(OR^9)-$

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

X1

- (a) é uma ligação, está ausente, ou é um dos grupos
- (b) $-O-$
- (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;

R^5 e R^6 são cada um independentemente hidrogénio, C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, aril- C_{1-8} -alquilo ou acilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, são um anel heterociclilo de 5- ou 6-membros o qual pode conter um adicional átomo de azoto, oxigénio ou enxofre ou um grupo $-SO-$ ou $-SO_2-$, e o átomo de azoto adicional pode opcionalmente ser substituído por radicais C_{1-8} -alquilo;

R⁷ e R⁸, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, são um anel de 3-7 membros o qual pode conter um ou dois átomos -O- ou -S- ou grupos -SO- ou SO₂-;

R⁹ é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-alquilo, acilo ou arilalquilo;

R¹⁰ é carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo ou hidrogénio;

R¹¹ é hidrogénio ou C₁₋₈-alquilo;

R¹² é hidrogénio ou C₁₋₈-alquilo;

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

U é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, ciano, C₃₋₈-cicloalquilo opcionalmente substituído, arilo ou heterociclilo;

W é oxigénio ou enxofre;

X é oxigénio;

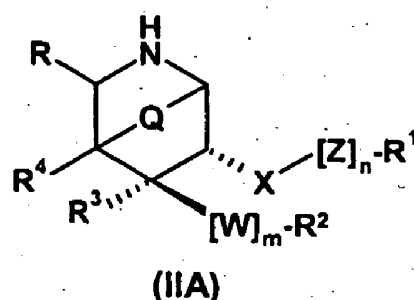
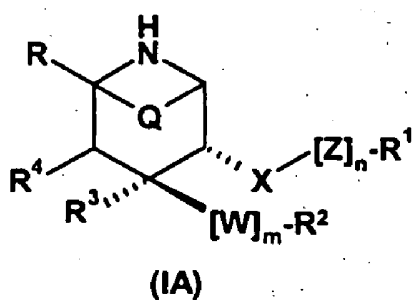
Z é C₁₋₈-alquilenos;

m é 0 ou 1;

n é 1;

ou seu sal, ou onde um ou mais átomos são substituídos pelos seus isótopos estáveis não-radioactivos.

2. Composto de acordo com Reivindicação 1 de fórmula (IA) ou (IIA)



em que R, R¹, R², R³, R⁴, Q, W, X, Z, n e m são cada um 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 em que

R é C₂₋₈-alquenilo, C₂₋₈-alquinilo, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈cicloalquilo-C₀₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo-sulfonil-C₀₋₈-alquilo, carbamoilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carboxilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente O-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₀₋₈-alquilo ou heterociclílcarbonilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈alquilado ou R é C₂₋₈-alquenilo, C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquinilo, C₀₋₈alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₀₋₈-alquilo, carbamoil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N'-di-C₁₋₈-alquilado, carboxilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente O-C₁₋₈-alquilado, ureido-C₀₋₈-alquilo ou heterociclílcarbonil-C₀₋₈-alquilo opcionalmente

N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilado, sendo cada um dos referidos radicais substituído por 1-4 C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanilo, C₁₋₈-alquil-sulfinilo, aril-C₀₋₈-alcoxi, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou C₁₋₈alcoxi, arilo, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais arilo ou radicais C₁₋₈-alcoxi, aril-amino, ciano, C₃₋₈-cicloalquilo, halogénio, heterociclílico-C₀₋₈-alquilo, heterociclílico-C₀₋₈-alcoxi, heterociclílico-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclílico-carbonilo, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo-C₀₋₈-alquilo opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoiloxi opcionalmente N-mono- ou -N,N-di-C₁₋₈-alquilado, sulfamoilo opcionalmente N-mono- ou -N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carbamoilo opcionalmente N-C₁₋₈-alquilado, N-arilado ou substituído por N-heterociclílico, oxo, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

R¹ é 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo ou 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo substituído por pelo menos um substituinte seleccionado a partir de C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo;

R² é fenilo, ciclohexilo, tetrazolilo, naftilo, ou acenaftilo, cada um dos referidos radicais pode ser não substituído ou substituído, de preferência por 1-3 grupos C₁₋₈-alcanoiloxi-C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo,

C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxycarbonilo, C₁₋₈-alcoxycarboniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, carboxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, ciano, ciano-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halo-C₁₋₈-alquilo, halogénio, hidroxí-C₁₋₈-alquilo, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi ou trifluorometilo, ou um grupo C₁₋₈-alquilenodioxí, e/ou por um radical L1- T1- L2- T2- L3- T3- L4- T4- L5-U;

ou naftilo ou acenaftilo;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada um independentemente uma ligação, C₁₋₈-alquilenó ou C₂₋₈-alquêníleno ou C₂₋₈-alquíníleno, C₃₋₈-cicloalquénó ou estão ausentes.

T1, T2, T3 e T4 são cada um independentemente

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

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR⁶)-

(d) -CH(NR⁵R⁸)-

(e) -CO-

(f) -CR⁷R⁸-

(g) -O- ou -NR⁶-

(h) -S(O)₀₋₂-

(i) -SO₂NR⁶-

(j) -NR⁶SO₂-

(k) -CONR⁶-

- (l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$
- (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) $-\text{N}(\text{R}^6)^7-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$
- (r) $\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$
- (s) pirrolidinileno, piperidinileno ou piperazinileno
- (t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$

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

R^3 é hidrogénio, hidroxilo, C_{1-8} -alcoxi ou C_{2-8} -alqueniloxi;
 R^4 é hidrogénio, C_{1-8} -alcoxi, C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alcoxi, C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alquilo, C_{1-8} -alquilo, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquilo)- C_{1-8} -alcoxycarbonil-amino- C_{1-8} -alcoxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di- C_1 - C_8 -alquilamino- C_{1-8} -alcoxi, C_{3-8} -cicloalquiloxi, C_{3-8} -cicloalquiloxi- C_{1-8} -alcoxi, heterociclil- C_{0-8} -alcoxi, heterocicliloxi- C_{1-8} -alcoxi, hidroxil, oxo ou hidroxil- C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alcoxi.

R^5 e R^6 são cada um independentemente hidrogénio, C_{1-8} -alquilo ou acilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, são um anel heterociclilo de 5- ou 6-membros o qual pode conter um adicional átomo de azoto, oxigénio ou enxofre;

R⁷ e R⁸, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, são um anel de 3-7 membros o qual pode conter um ou dois átomos -O- ou -S-;

R⁹ é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, acilo ou arilalquilo;

U é hidrogénio, C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, ciano, arilo ou heteroarilo;

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

X é oxigénio;

W é oxigénio o enxofre se R³ é hidrogénio;

Z é C₁₋₈-alquilenos;

n é 1;

m é 0 ou 1;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 em que R² é fenilo ou halofenilo cada um substituído por C₂₋₈-alqueniloxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alqui-amino-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilsulfanil, C₁₋₈-alquilsulfanil, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfonail-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alquil-sulfanil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilsulfanil-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo,

C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-cicloalquilamino-C₁₋₈-alquilo, halo-
gênio, heterociclil-C₀₋₆-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-
alquilamino-C₁₋₈-alquilo, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi,
N-(halofenil)pirrolidiniloxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-
benziloxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-alcoxifenoxi-C₁₋₈-alcoxi, C₁₋₈-
alcoxifenoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-fenil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-
alcoxi, halobenziloxi-C₁₋₈-alcoxi, halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi,
halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, halofenoxi-C₁₋₈-alquilo,
halofenoxi-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alcoxi ou C₁₋₈-alquilbenziloxi-C₁₋₈-
alcoxi, pelo que pelo menos um substituinte está na para-
posição relativa à ligação de R² para o resto da molécula.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 em que m é 0.

6. Preparação farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), (IA); (II) ou (IIA) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

7. Composto de fórmula (I), (IA), (II) ou (IIA) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para utilização no tratamento ou prevenção de hipertensão, ataque cardíaco, glaucoma, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, restenose ou acidente vascular cerebral.

8. Utilização de um composto de fórmula (I), (IA), (II) ou (IIA) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para a preparação de um medicamento.

9. Utilização de um composto de fórmula (I), (IA), (II) ou (IIA) de acordo com a reivindicação 8 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hipertensão, ataque cardíaco, glaucoma, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, restenose ou acidente vascular cerebral.

10. O seguinte intermediário:

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

Lisboa, 10 de Novembro de 2010