

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 502**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05761185 .7**
96 Fecha de presentación: **11.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1776359**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE LA RENINA.**

30 Prioridad:
09.07.2004 CH 115804

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**HEROLD, Peter;
MAH, Robert;
STUTZ, Stefan;
STOJANOVIC, Aleksandar;
TSCHINKE, Vincenzo;
JOTTERAND, Nathalie y
BEHNKE, Dirk**

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

ES 2 372 502 T3

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

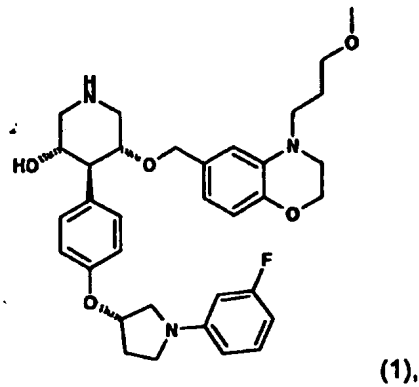
DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina como inhibidores de la renina

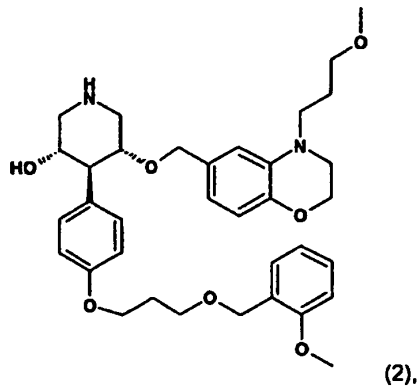
La presente invención se relaciona con novedosas piperidinas sustituidas, con los procesos para su preparación y con el uso de los compuestos como medicamentos, en particular como inhibidores de la renina.

5 Los derivados de la piperidina para utilizar como medicamentos se conocen, por ejemplo de WO97/09311. Sin embargo, especialmente en lo que respecta con la inhibición de la renina, aún existe una necesidad de ingredientes activos muy potentes. En este contexto, la mejora de las propiedades farmacocinéticas está a la vanguardia. Estas propiedades dirigidas hacia una mejor biodisponibilidad son, por ejemplo, absorción, estabilidad metabólica, solubilidad o lipofilidad.

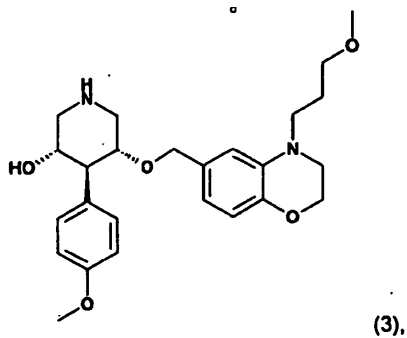
10 La invención por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (1)



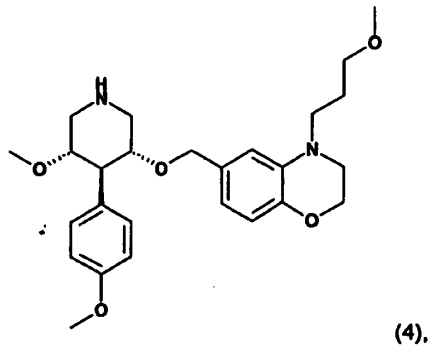
un compuesto de la fórmula (2)



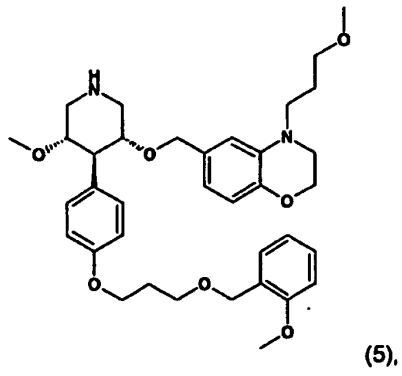
15 un compuesto de la fórmula (3)



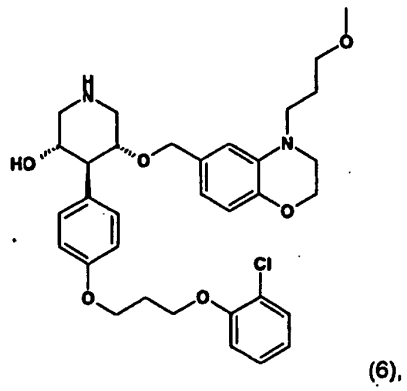
un compuesto de la fórmula (4)



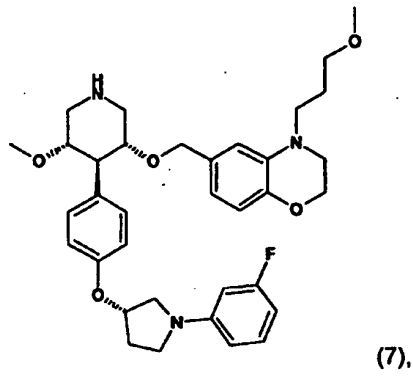
un compuesto de la fórmula (5)



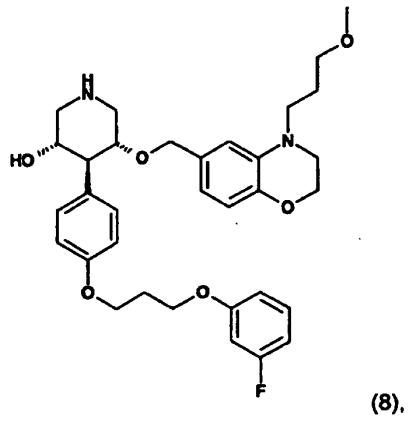
5 un compuesto de la fórmula (6)



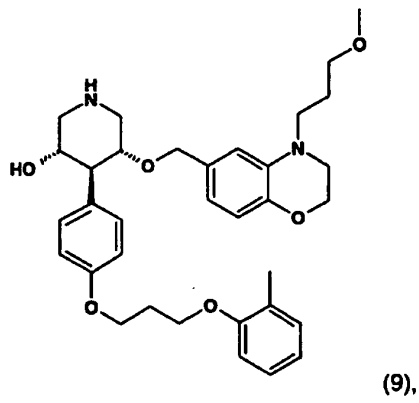
un compuesto de la fórmula (7)



un compuesto de la fórmula (8)

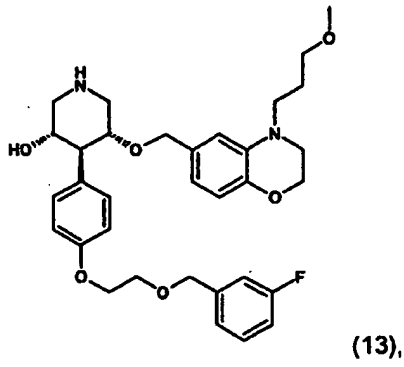


un compuesto de la fórmula (9)

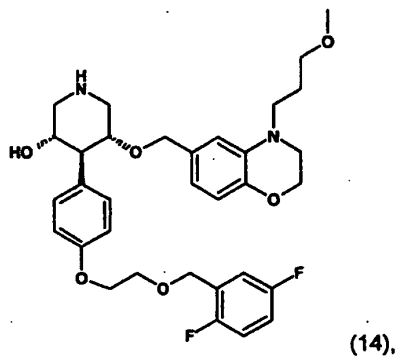


5

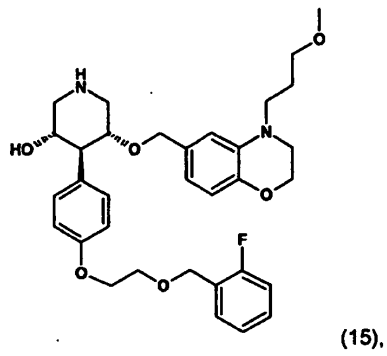
un compuesto de la fórmula (10)



un compuesto de la fórmula (14)

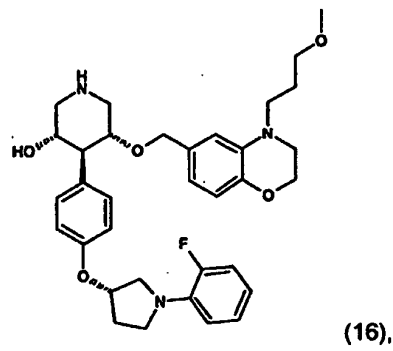


un compuesto de la fórmula (15)

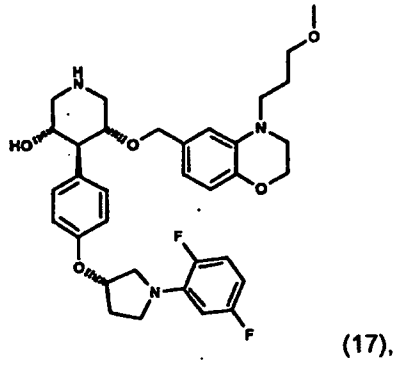


5

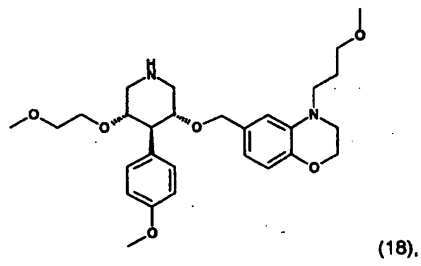
un compuesto de la fórmula (16)



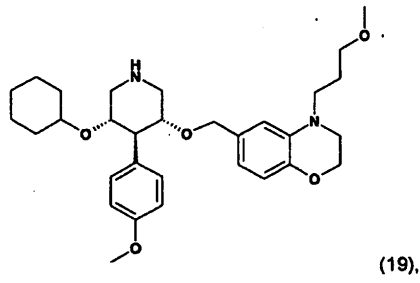
un compuesto de la fórmula (17)



un compuesto de la fórmula (18)

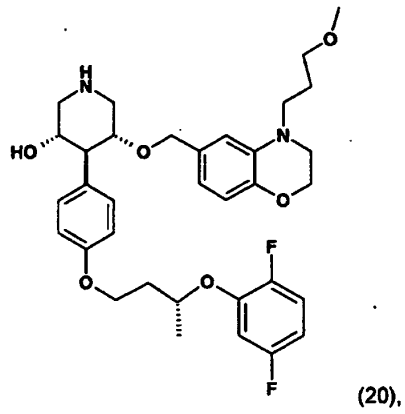


un compuesto de la fórmula (19)

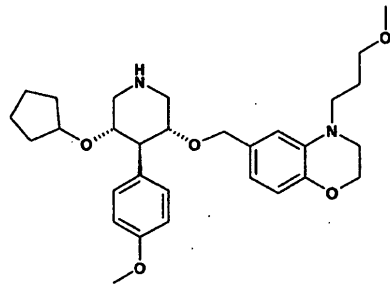


5

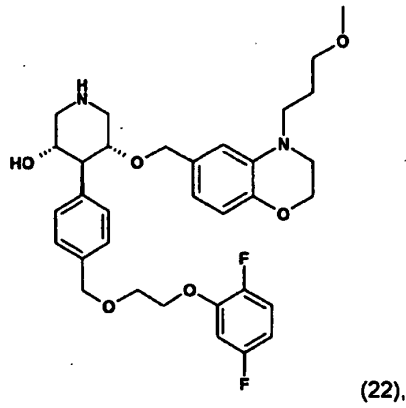
un compuesto de la fórmula (20)



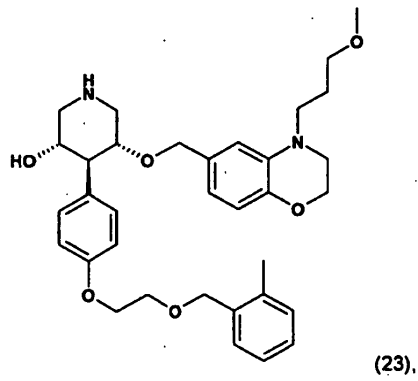
un compuesto de la fórmula (21)



un compuesto de la fórmula (22)

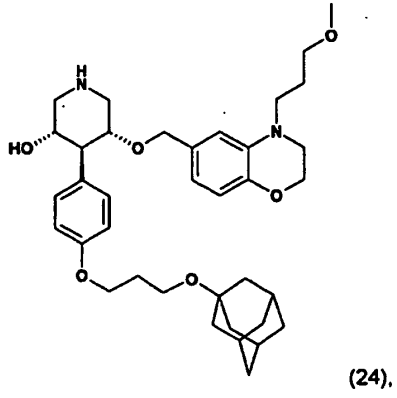


un compuesto de la fórmula (23)

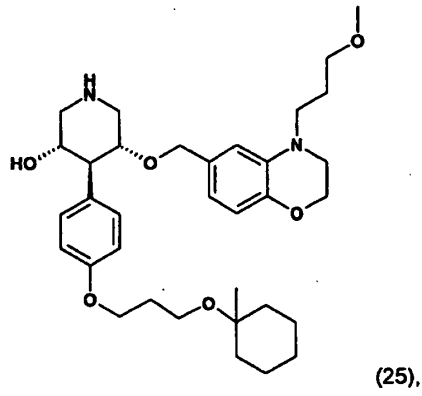


5

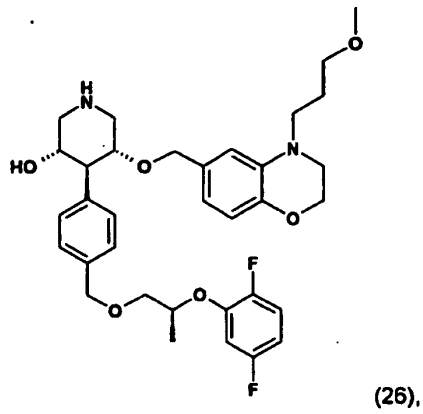
un compuesto de la fórmula (24)



un compuesto de la fórmula (25)

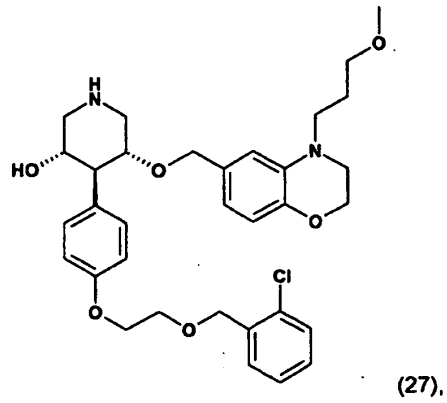


un compuesto de la fórmula (26)

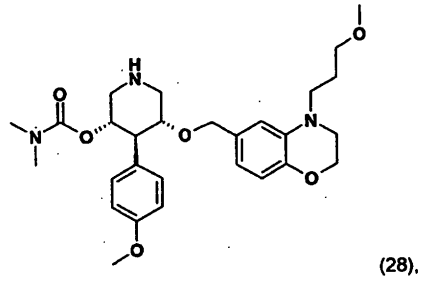


5

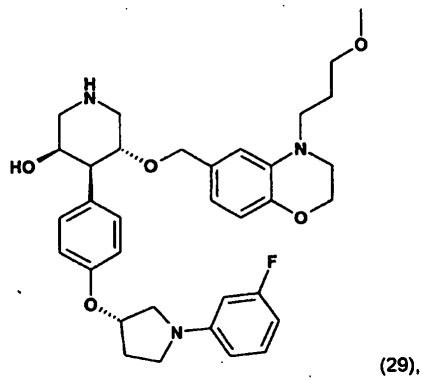
un compuesto de la fórmula (27)



un compuesto de la fórmula (28)

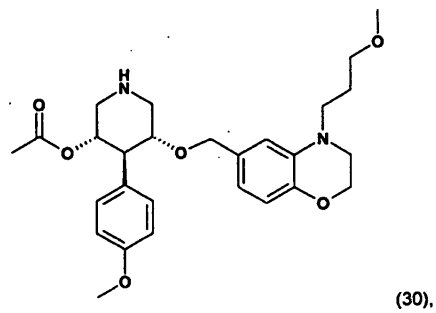


un compuesto de la fórmula (29)

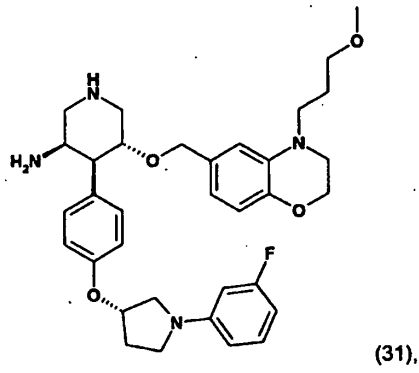


5

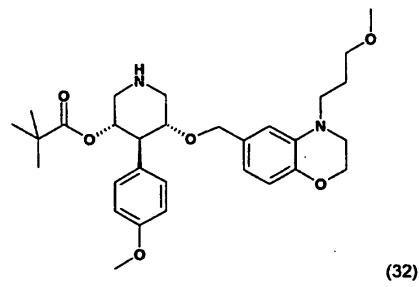
un compuesto de la fórmula (30)



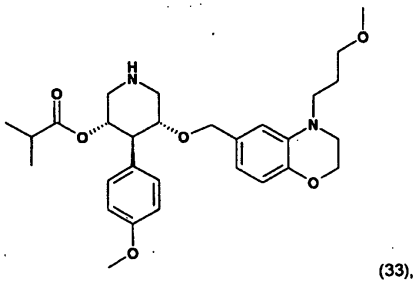
un compuesto de la fórmula (31)



un compuesto de la fórmula (32)

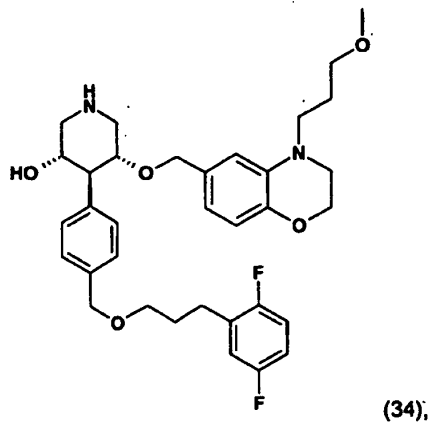


un compuesto de la fórmula (33)

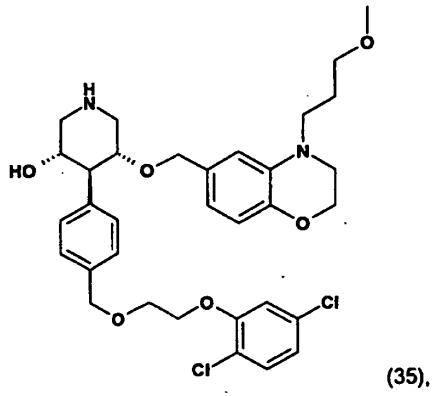


5

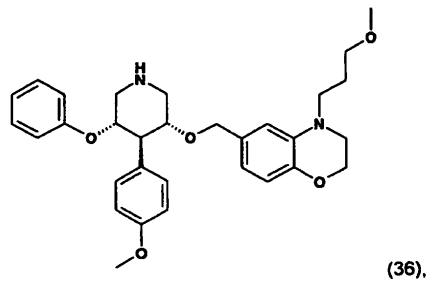
un compuesto de la fórmula (34)



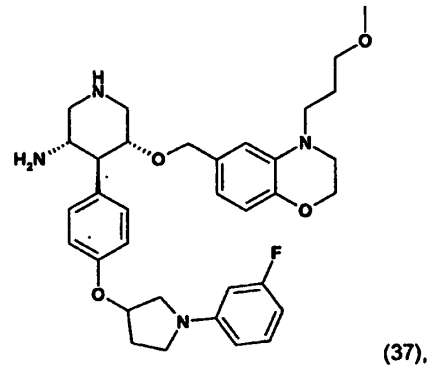
un compuesto de la fórmula (35)



un compuesto de la fórmula (36)

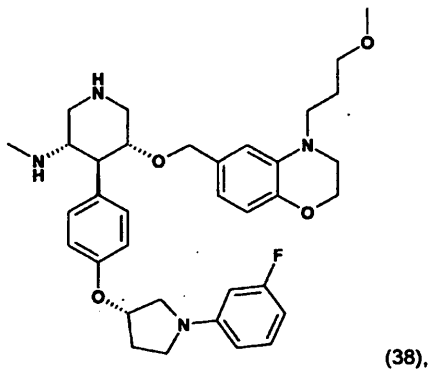


un compuesto de la fórmula (37)

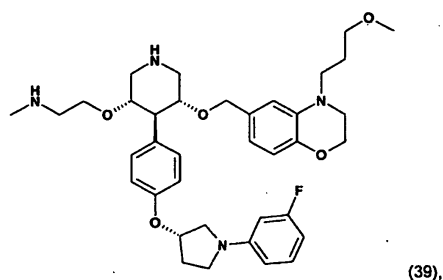


5

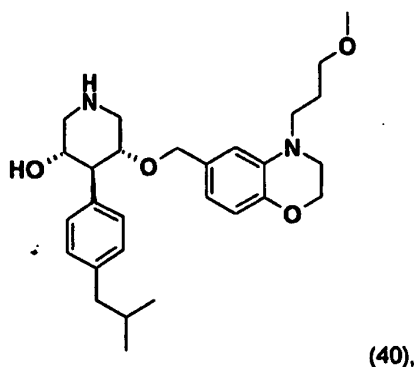
un compuesto de la fórmula (38)



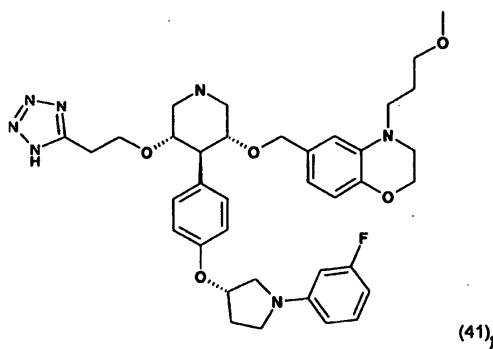
un compuesto de la fórmula (39)



un compuesto de la fórmula (40)



un compuesto de la fórmula (41)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos

Los compuestos de la invención tienen al menos tres átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden estar presentes en la forma de diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos o como compuestos meso. La invención abarca todas estas formas. Las mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos se pueden separar por métodos habituales, por ejemplo por cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, HPLC y similares.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados de una manera análoga a los procesos de preparación conocidos de la literatura. Los procesos de preparación similares se describen, por ejemplo, en WO 97/09311. Los detalles de las variantes de preparación específicas se pueden tomar a partir de los ejemplos.

Los compuestos de la invención también se pueden preparar en forma ópticamente pura. La separación en antípodas se puede realizar por métodos conocidos per se, ya sea preferiblemente en una etapa temprana sintéticamente mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-mandélico,

y la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccional, o preferiblemente a una etapa bastante avanzada por derivatización con una unidad estructural auxiliar quiral, por ejemplo (+)- o (-)-canfanoil cloruro, y separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y la división posterior del enlace con el auxiliar quiral. Para determinar la configuración absoluta de la piperidina presente, las sales diastereoméricas puras y los derivados se pueden analizar con métodos espectroscópicos comunes, de los cuales la espectroscopía de rayos X en cristales únicos constituye un método particularmente apropiado.

Los compuestos de la invención también incluyen aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos se reemplazan por sus isótopos estables, no-radioactivos; por ejemplo, un átomo de hidrógeno por deuterio.

Los compuestos de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de estos tienen una acción inhibitoria en la enzima renina natural. Esta última pasa de los riñones en la sangre y en ella causa la transformación del angiotensinógeno para formar la angiotensina I, deca péptido que luego se transforma en el pulmón, los riñones y otros órganos a la angiotensina II, octapéptido. La angiotensina II aumenta la presión sanguínea tanto en forma directa por la constricción arterial como indirectamente mediante la liberación de la hormona aldosterona que inhibe la liberación del ion de sodio a partir de las glándulas adrenales, que se asocia con un aumento en el volumen líquido extracelular. Este aumento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II por sí misma o de la angiotensina III, heptapéptido formada de esta como un producto de división. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina causan una reducción en la formación de la angiotensina I y, como consecuencia de esto, la formación de una pequeña cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona péptida activa es la causa inmediata de la acción hipotensora de los inhibidores de la renina.

Un método experimental para detectar la acción de los inhibidores de la renina es, mediante pruebas in vitro, en las cuales, se determina la reducción de la formación de la angiotensina I, en diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina natural o sintético). Una prueba in vitro que se utiliza es aquella de acuerdo con Nussberger et al. (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44, a continuación. Esta prueba mide la formación de la angiotensina I, en plasma humano. La cantidad de angiotensina I formada se determina en un posterior radioinmunoensayo. Que inhibidores de acción tienen en la formación de la angiotensina I se prueba en este sistema mediante la adición de diferentes concentraciones de estas sustancias. La IC₅₀ se refiere a la concentración del inhibidor particular que reduce la formación de la angiotensina I en un 50%. Los compuestos de la presente invención muestran acciones inhibitorias en los sistemas in vitro a concentraciones mínimas de aproximadamente 10⁻⁶ a cerca de 10⁻¹⁰ mol/l.

En los animales sin sal, los inhibidores de la renina causan una disminución de la presión sanguínea. La renina humana difiere de la renina de otras especies. Para probar los inhibidores de la renina humana, se utilizan primates (titís, *Callithrix jacchus*), debido a que la renina humana y la renina del primate son sustancialmente homólogas en la región activa enzimáticamente. Una prueba in vivo que se utiliza es la siguiente: los compuestos de prueba se evalúan en titís monotensos de ambos géneros y que tienen un peso corporal de aproximadamente 350 g, los cuales son conscientes, capaces de moverse libremente y en sus jaulas normales. La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se determinaron utilizando un catéter en la aorta descendiente y se registraron radiométricamente. La liberación de la renina endógena se estimula por la combinación de una dieta baja en sal durante 1 semana con una única inyección intramuscular de furosemida ácido (5-aminosulfonil) 4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzoico (5 mg/kg). 16 horas después de la inyección de furosemida, las sustancias de prueba se administran ya sea directamente en la arteria femoral por medio de una cánula de inyección o en el estómago mediante sonda gástrica como una suspensión o solución, y se evalúa su efecto en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca. Los compuestos de la presente invención reducen efectivamente la presión sanguínea en la prueba in vivo descrita a dosis de aproximadamente 0.003 a cerca de 0.3 mg/kg i.v. y a dosis de aproximadamente 0.3 a cerca de 30 mg/kg p.o.

Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden encontrar uso como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía enteral, tal como vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas de gelatina suave y dura, soluciones, emulsiones o suspensiones, vía nasal, por ejemplo en la forma de aerosoles nasales, vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o vía transdérmica, por ejemplo en la forma de ungüentos o parches. La administración también puede ser parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, por ejemplo en la forma de soluciones de inyección.

Para preparar los comprimidos, los comprimidos recubiertos con película, los comprimidos recubiertos con azúcar y las cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden ser procesados con excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos. Tales excipientes utilizados, por ejemplo para comprimidos, comprimidos recubiertos con película y cápsulas de gelatina dura, pueden ser la lactosa, almidón de maíz, o derivados de estos, talco, ácido esteárico o sales de este etc.

Los excipientes apropiados para las cápsulas de gelatina suave son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes apropiados para preparar soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

- 5 Los excipientes apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, ácidos biliares, lecitina, etc.

Los excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o duros, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

- 10 Las composiciones farmacéuticas adicionalmente también pueden comprender conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizadores, agentes de humectación, emulsificadores, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para alterar la presión osmótica, soluciones reguladoras, recubrimientos o antioxidantes. También pueden comprender otras sustancias terapéuticamente valiosas.

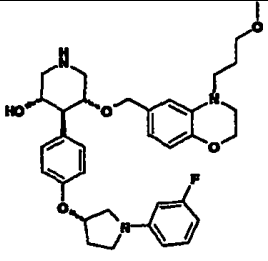
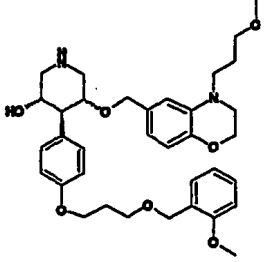
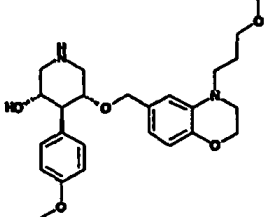
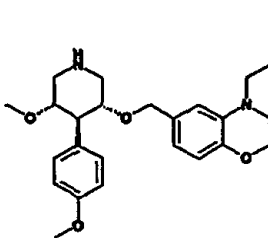
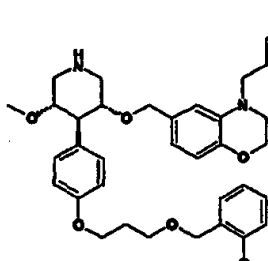
- 15 La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hipertensión y de falla cardíaca, y también glaucoma, infarto del miocardio, insuficiencia renal y restenosis.

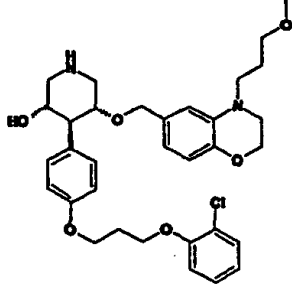
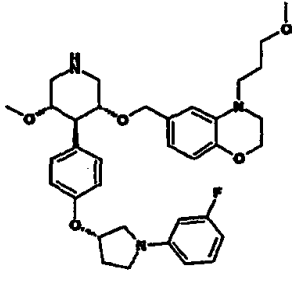
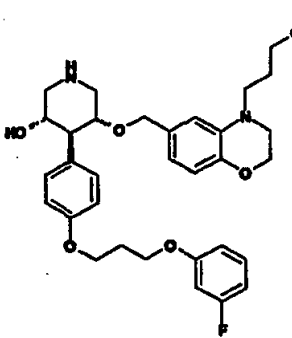
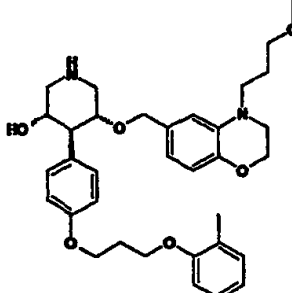
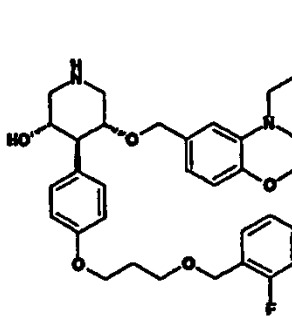
- 20 Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, también pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes que tienen acción cardiovascular, por ejemplo α - y β -bloqueadores tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosina, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatores tales como hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusiato, flosequinan etc.; antagonistas del calcio tales como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilino, flunaricina, nicardipino, nimodipino, perhexileno, verapamilo, gallopamilo, nifedipino etc.; inhibidores de ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc.; activadores del potasio tales como pinacidil; anti-serotonérgicos tales como ketanserina; inhibidores de la tromboxano-sintetasa; inhibidores de la endopeptidasa neutra (inhibidores NEP); antagonistas de la angiotensina II; y también diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiázida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamterens, clortalidona etc.; simpatolíticos tales como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina; y otros agentes que son apropiados para el tratamiento de la hipertensión, falla cardíaca o enfermedades vasculares en humanos y animales que se asocian con la diabetes o trastornos renales tales como falla renal aguda o crónica. Tales combinaciones pueden ser empleadas por separado o en preparaciones que comprenden una pluralidad de los componentes.

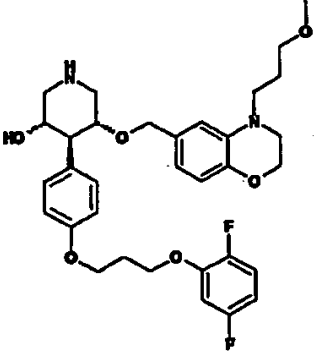
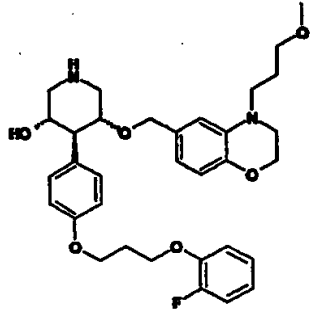
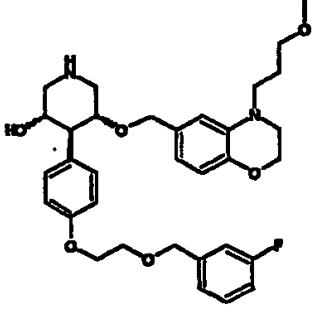
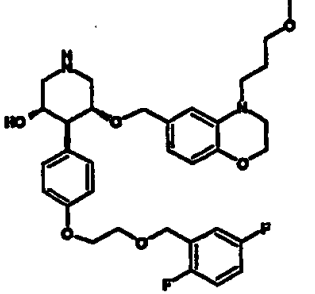
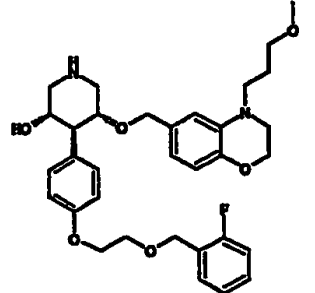
- 30 Otras sustancias que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la invención son los compuestos de clases (i) a (ix) en la página 1 de WO 02/40007 (y también las preferencias y los ejemplos enumerados en este) y las sustancias especificadas en las páginas 20 y 21 de WO 03/027091.

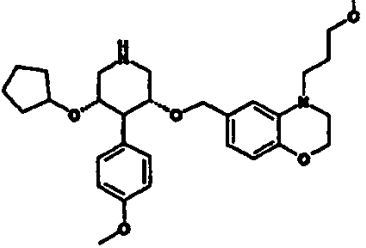
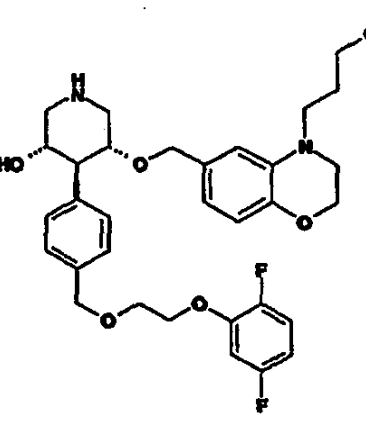
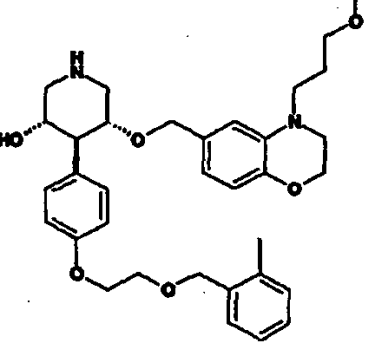
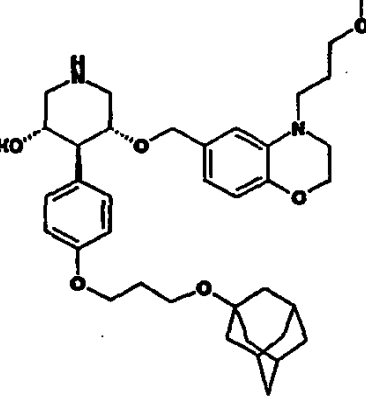
- 35 La dosis puede variar dentro de amplios límites y por supuesto, ha de ser adaptada a las circunstancias individuales en cada caso individual. En general, para la administración, una dosis diaria de aproximadamente 3 mg a cerca de 3 g, preferiblemente aproximadamente 10 mg a cerca de 1 g, por ejemplo aproximadamente 300 mg, por adulto (70 kg), divididos en preferiblemente 1-3 dosis individuales que pueden, por ejemplo, ser de igual tamaño, pueden ser apropiados, aunque el límite superior especificado también puede ser superado si este fuera encontrado por ser apropiado; por lo general, los niños reciben una dosis inferior de acuerdo con su edad y peso corporal.

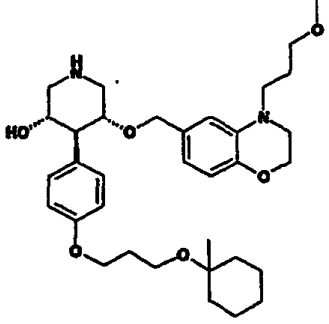
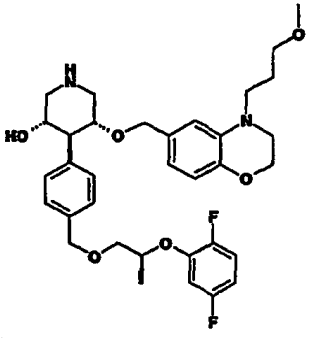
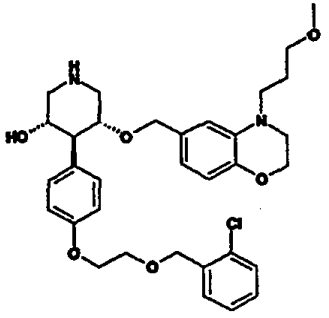
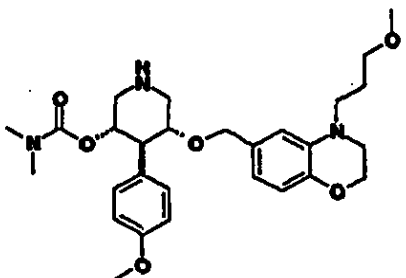
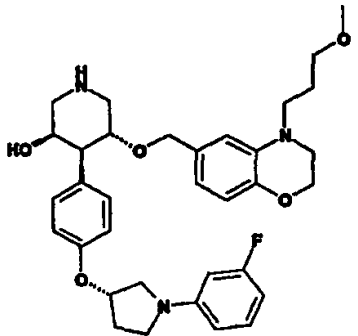
- 40 Los ejemplos a continuación ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se reportan en grados Celsius, las presiones en mbar. A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. La abreviatura "Rf = xx (A)" significa, por ejemplo, que el valor Rf xx se determina en el sistema de solvente A. La relación de solventes relativos a otros siempre se reporta en partes por volumen. Los nombres químicos para los productos finales e intermedios fueron generados con la ayuda del programa AutoNom 2000 (nomenclatura automática). A menos que se indique de otra manera, la estereoquímica absoluta de la unidad 3-hidroxi(o alcoxi)4-fenil-5-alcoxipiperidina es (3S,4S,5R) (o 3S,4R,5R, dependiendo del grupo 3-alcoxi).
- 45

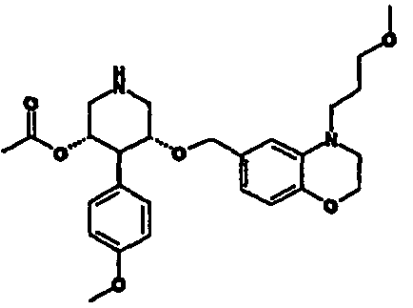
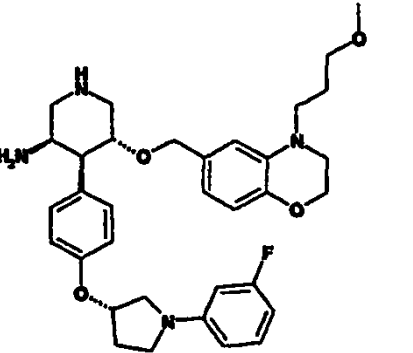
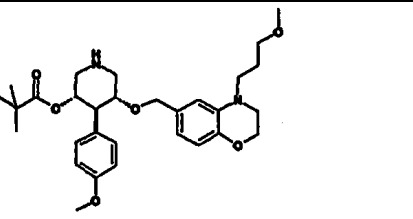
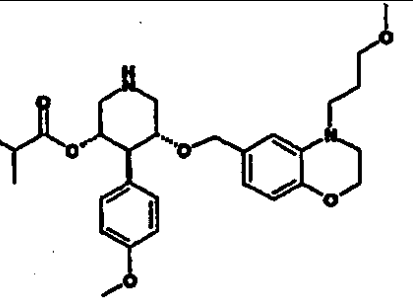
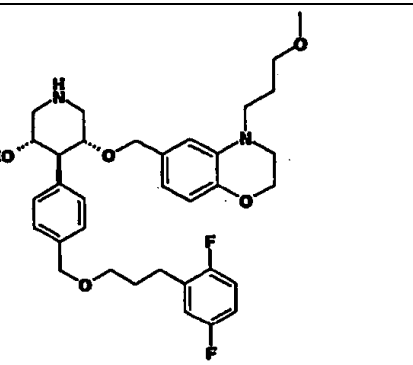
No.	Estructura	Apariencia	Rf(Sistema)	Rt (Método)
1		sólido incoloro	0.29 (A)	4.28 (I)
2		aceite incoloro	0.15 (A)	4.14 (I)
3		aceite amarillento	0.05 (C)	3.29 (I)
4		aceite amarillento	0.15 (C)	3.63 (I)
5		aceite incoloro	0.55 (A)	4.43 (I)

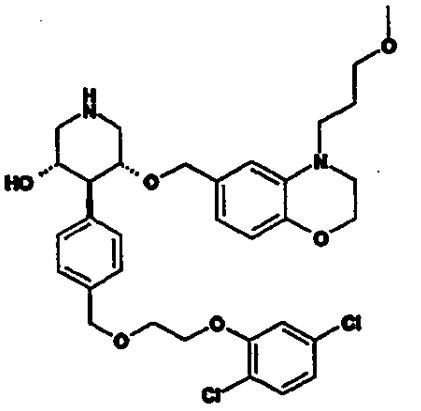
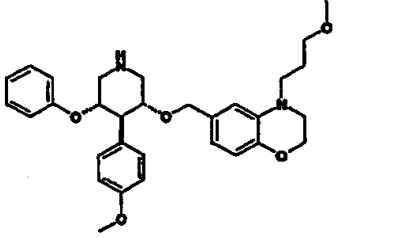
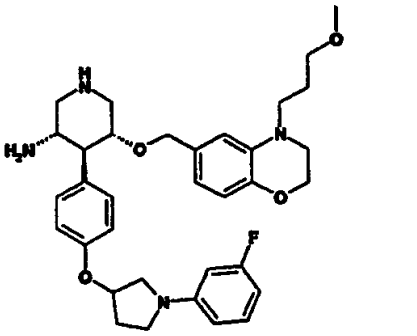
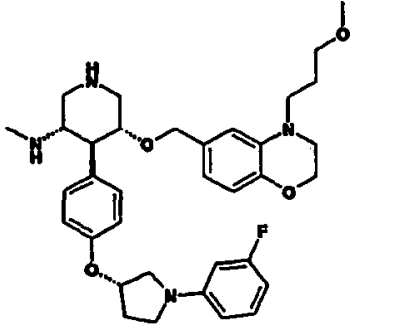
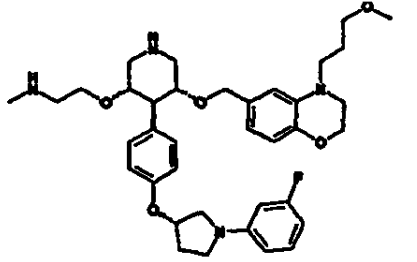
6		aceite de color naranja	0.06 (C)	4.49 (I)
7		aceite incoloro	0.39 (A)	4.56 (I)
8		aceite de color naranja	0.20 (C)	4.40 (I)
9		aceite amarillento	0.18 (C)	4.63 (I)
10		aceite amarillento	0.15 (C)	4.30 (I)

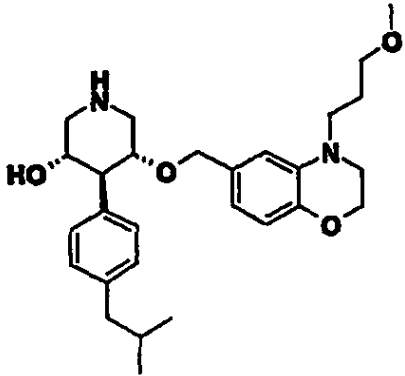
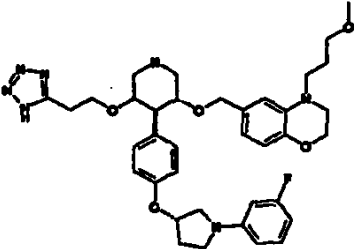
11		aceite amarillento	0.15 (C)	4.33 (I)
12		aceite amarillento	0.15 (C)	4.28 (I)
13		aceite amarillento	0.11 (A)	3.99 (I)
14		aceite amarillento	0.14 (A)	4.04 (I)
15		aceite amarillento	0.15 (A)	3.99 (I)

21		aceite de color amarillo	0.21 (C)	4.04 (I)
22		sólido incoloro	0.10 (C)	4.18 (I)
23		sólido de color amarillo pálido	0.30 (A)	4.13 (I)
24		aceite de color amarillo claro	0.09 (A)	5.14 (1)

25		aceite de color amarillo claro	0.08 (A)	4.05 (I)
26		aceite de color amarillo claro	0.19 (C)	4.34 (I)
27		sólido de color amarillo claro	0.17 (A)	4.29 (I)
28		aceite de color amarillo	0.28 (A)	3.67 (I)
29		cera de color amarillo	0.19 (A)	4.50 (I)

30		sólido incoloro	0.18 (C)	3.65 (I)
31		sólido de color beige	0.13 (A)	3.89 (I)
32		sólido de color beige	0.25 (C)	4.25 (I)
33		aceite de color amarillo claro	0.28 (C)	4.05 (I)
34		aceite incoloro	0.13 (C)	4.49 (I)

<p>35</p>		<p>sólido incoloro</p>	<p>0.33 (C)</p>	<p>4.64 (I)</p>
<p>36</p>		<p>sólido incoloro</p>	<p>0.43 (A)</p>	<p>4.14 (I)</p>
<p>37</p>		<p>sólido de color beige</p>	<p>0.13 (A)</p>	<p>3.89 (I)</p>
<p>38</p>		<p>sólido de color amarillo claro</p>	<p>0.28 (A)</p>	<p>3.96 (I)</p>
<p>39</p>		<p>aceite de color rojo claro</p>	<p>0.10 (A)</p>	<p>3.99 (I)</p>

40		aceite incoloro	0.22 (A)	4.28 (I)
41		espuma amarillenta	0.09 (K)	4.26 (I)

Sistemas de elución de la cromatografía de capa delgada:

- A Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:20:1
- B Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:20:0.5
- 5 C Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:10:1
- D Dichloromethane-metanol-25% de amoníaco conc. = 90:10:1
- E Diclorometano-metanol-agua-ácido acético conc. = 750:270:50:5
- F Diclorometano-metanol = 1:4
- G Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:5:1
- 10 H Diclorometano-metanol = 9:1
- I Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 40:10:1
- J Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 80:10:1
- K Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 60:10:1
- L Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 90:20:1
- 15 M Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:40:1
- N Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:20:1 + 10% metanol
- O Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:100:2
- P Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 95:5:1
- Q Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:15:2

ES 2 372 502 T3

R Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:20:2

S Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:15:1

T Diclorometano-metanol-25% de amoníaco conc. = 200:50:1

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

5 I 90% de agua*/10% de acetonitrilo* a 0% de agua*/100% de acetonitrilo* en 5 minutos + 2.5 minutos (1.5 ml/min)

II 95% de agua*/5% de acetonitrilo* a 0% de agua*/100% de acetonitrilo* en 40 minutos (0.8 ml/min)

* que contiene 0.1% de ácido trifluoroacético

Las siguientes abreviaturas se utilizaron:

10 Rf relación de la distancia recorrida por una sustancia a la separación del frente de eluente a partir del punto inicial en cromatografía de capa delgada

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

m.p. punto de fusión (temperatura)

Método general A: (desprotección N-BOC)

15 La solución de 1 mmol del "derivado N-BOC" en 5 ml de cloroformo se mezcla sucesivamente con 15 ml de metanol y 2.5 ml de HCl 2N y se agita a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en solución de bicarbonato de sodio acuoso 1M (40 ml) y se extrae con ter-butil metil éter (2 x 60 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera (1 x 60 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general B: (desprotección N-Cbz)

20 La solución de 1 mmol de "derivado N-Cbz" en 15 ml de tetrahidrofurano se hidrogena en la presencia de 100-200 mg de 10% de Pd/C a 15-20°C durante 2-20 horas. La mezcla de reacción se clarifica por filtración y el filtrado se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general C: (reducción 9-BBN)

25 La solución de 1 mmol de "lactama" en 3 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 9-BBN (0.5M en tetrahidrofurano) (3.2-6.4 equiv.) y se agita a reflujo durante 1-2 horas (verificando la conversión con HPLC). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con etanolamina (3.2-6.4 equiv) y se concentra por evaporación. El residuo se agita en 1:1 acetato de etilo-heptano (30 ml) a 0°C durante la noche y se clarifica por filtración, y el filtrado se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general D: (O-alkilación)

35 La solución de 1 mmol de "alcohol", 1.0-2.0 mmol de "haluro de bencilo" en 2.0 ml de N,N-dimetilformamida se mezcla con agitación a -10°C con 1.1 mmol de dispersión de hidruro de sodio (60%). La mezcla de reacción se agita a -10°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en solución de bicarbonato de sodio acuoso 1M (50 ml) y se extrae con ter-butil metil éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavan sucesivamente con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 60 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general E: (cloración)

40 La solución de 40 mmol de "alcohol bencílico" en 6.40 ml de piridina y 100 ml de diclorometano se adiciona lentamente gota a gota a 0-5°C, a la solución pre-enfriada de 7.65 ml de tionil cloruro en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a 0°C y luego a temperatura ambiente por 1 hora cada una y posteriormente se vierte en

200 ml de agua con hielo. La mezcla se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavan sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio acuoso 1M (2 x 200 ml) y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

5 Método general F: (alquilación fenol I)

La mezcla de 20 mmol de "fenol" en 60 ml de N,N-dimetilformamida se agita con 4.15 g de carbonato de potasio y 30 mmol de "haluro" o "tosilato" a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se concentra por evaporación. El residuo se mezcla con solución de bicarbonato de sodio acuoso 1M (40 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera (1 x 60 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

15 Método general G: (alquilación fenol II)

Una suspensión de 1 mmol de "tosilato", 2 mmol de "fenol", 2 mmol de carbonato de potasio y 20 ml de acetonitrilo se agita a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción luego se concentra por evaporación. El residuo luego se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y se extrae con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general H: (tosilación)

Una solución de 12 mmol de p-toluenosulfonil cloruro en 15 ml de diclorometano se adiciona gota a gota a 0°C a la solución de 10 mmol de "alcohol", 15 mmol de trietilamina, 1 mmol de 4-dimetilaminopiridina en 90 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2-18 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y posteriormente se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

25 Método general I: (alquilación fenol III)

Una suspensión de 1 mmol de "fenol", 1.0-1.5 mmol de "tosilato" o "bromuro", 1.5 mmol de carbonato de cesio y 2 ml de acetonitrilo se agita a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general J: (desililación del alcohol)

Una solución de 1 mmol de "silil éter" en 5 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 1.5 - 2.0 mmol de tetrabutilamonio fluoruro (solución 1M en tetrahidrofurano) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1- 2 horas. La solución de reacción posteriormente se diluye con agua y se extrae 2x con ter-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Método general K: (reducción de borano)

La solución de 1 mmol de "lactama" en 3 ml de tetrahidrofurano se mezcla con complejo borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano) (3.0 - 6.0 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 1-3 horas (monitoreo de la conversión con HPLC o TLC). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con metanol (3.0 - 6.0 equiv.) y se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Ejemplo 1

45 4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxilfenil]5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol}

De forma análoga al método B, 0.373 g de bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato se utiliza para preparar el compuesto del título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2h-benzo [1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

5 De forma análoga al método J, 0.590 g del ácido 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1- carboxílico, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro. Rf = 0.14 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 5.57.

b) Bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin- 6-ilmetoxi]-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

10 De forma análoga al método K, 0.740 g de bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato se hacen reaccionar.

El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.45 (1:1 EtOAc- heptano).

c) Bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

15 De forma análoga al método D, 0.852 g de bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.507 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benz[1,4]oxazin- 3-ona se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.45 (1:2 EtOAc- heptano).

d) Bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

20 De forma análoga al método I, 0.500 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-trisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.455 g de 1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il p-tolueno-4-sulfonato se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.43 (1:1 EtOAc- heptano); Rt = 7.42.

e) Bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-trisopropilsilaniloxipiperidin-1-carboxilato

25 Una solución de 3.140 g de 4-(4-hidroxifenil)-5-trisopropilsilaniloxipiperidin-3-ol en 90 ml de acetato de etilo se mezclan con 90 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y 1.57 ml de bencil cloroformato. La mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos y las fases luego se separan. La fase acuosa se extrae con 100 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60). Rf = 0.49 (diclorometano-metanol-amoníaco conc. = 200:20:1); Rt = 5.89.

f) 4-(4-Hidroxifenil)-5-trisoprolsilaniloxipiperidin-3-ol

30 De forma análoga al método B, 5.210 g de 4-(4-benciloxifenil)-1-(1-feniletíl)-5-trisopropilsilaniloxipiperidin-3-ol, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro. Rf = 0.19 (diclorometano-metanol-amoníaco conc. = 200:20:1); Rt = 3.80.

g) 4-(4-Benciloxifenil)-1-(1-feniletíl)-5-trisopropilsilaniloxipiperidin-3-ol

35 150 ml del complejo borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano) se adicionan gota a gota a 0°C a una solución de 20.00 g de 4-(4-benciloxifenil)-1-(1-feniletíl)-3-trisopropilsilaniloxi-1,2,3,4-tetrahidropiridina en 280 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución de reacción posteriormente se agita a 30 °C durante 3 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza con 70 ml de agua. La solución hidralizada se agita por otros 5 minutos y posteriormente se mezcla con 56.00 g de percarbonato de sodio, y la suspensión se agita a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua y se extrae con 2 X 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 400 ml cada uno de agua y salmuera, y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60). Rf = 0.23 (1:2 EtOAc- heptano); Rt = 5.75.

h) 4-(4-Benciloxifenil)-1-(1-feniletíl)-3-trisopropilsilaniloxi-1,2,3,4-tetrahidropiridina

45 Una suspensión de 14.70 g de 4-(4-benciloxifenil)-1-(1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ol [257928-45-3] en 250 ml de diclorometano se mezcla con 6.80 ml de 2,6-lutidina y se enfría a 0°C. 12.60 ml de triisopropilsilil trifluorometanosulfonato se adicionan gota a gota y la mezcla se agita a 0°C por 1 hora más. La solución de reacción se vierte en 400 ml de agua y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con 200 ml de diclorometano; las fases

orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color marrón-amarillo a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60) Rf = 0.66 (1:2 EtOAc-heptano); Rt = 5.83.

i) 1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-il p-tolueno-4-sulfonato

5 p-Toluenosulfonil cloruro se adiciona en porciones a una solución de 0.320 g de 1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-ol, 0.40 ml de trietilamina y 0.022 g de N,N-dimetilaminopiridina en 15 ml de diclorometano. La solución se deja a temperatura ambiente durante 24 horas y posteriormente se vierte en 30 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrae con 2 3 50 ml de ter-butil metil éter y las fases orgánicas combinadas se lavan con 30 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se
10 obtiene como un sólido de color marrón claro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60). Rf = 0.45 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 5.15.

j) 1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-ol

15 Un matraz Schlenk de 50 ml inicialmente se carga con 0.800 g de (R)-(-)-3-pirrolidinol clorhidrato y 1.350 g de ter-butóxido de sodio y se mezcla bajo argón con 5 ml de tolueno desgasificado. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. 1.000 g de 3-fluorobromobenceno se adiciona y la mezcla se calienta a 90°C. Una mezcla de 0.272 g del complejo tris(dibencilidena acetona)dipaladio-cloroformo y 0.334 g de (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)- 1,1'-binaftil en 5 ml de tolueno desgasificado, se adicionan a 90°C y la mezcla se agita a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Hyflo y el filtrado se mezcla con 5 g de silica gel y se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color marrón oscuro a
20 partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60). Rf = 0.21 (2:3 EtOAc- heptano); Rt = 3.55.

k) 6-Clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De forma análoga al método E, 0.37 g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.60 (2:1 EtOAc - heptano). Rt = 4.05.

l) 6-Hidroximetil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25 La suspensión de 1.79 g de 6-hidroximetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 2.20 ml de 1-cloro-3-metoxipropano, 10g de KF en alúmina y 0.033 g de yoduro de potasio en 150 ml de acetonitrilo se agita a reflujo durante 72 horas. La mezcla se enfría y se clarifica por filtración, y el filtrado se concentra por evaporación a sequedad. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.60 (9:1 diclorometano - metanol); Rt = 2.74.

30 m) 6-Hidroximetil-4H-benzor[1,4]oxazin-3-ona

La mezcla de 6.9 g de metil 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato en 230 ml de tetrahidrofurano se enfría a -40°C. Durante 30 minutos, 88.9 ml de hidruro de diisobutilaluminio (1.5M en tolueno) se adicionan gota a gota a -40°C. La mezcla de reacción se agita a -40°C a -20°C durante 1.5 horas y posteriormente se vierte cuidadosamente en 150 ml de HCl 2N (frío). La fase orgánica se retira y la fase acuosa se extrae con tetrahidrofurano (5 X 100 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, (1 X 100 ml), se filtran a través de lana de algodón y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como cristales de color beige a partir del residuo mediante cristalización (a partir de etanol). Rf = 0.16 (2:1 EtOAc - heptano); Rt = 2.23; m.p.: 186 - 187°C.

De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos

40 8 4-{4-[3-(3-Fluorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

9 5-[4-(3-Metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-4-[4-(3-o-toliloxipropoxi)fenil]piperidin-3-ol

12 4-{4-[3-(2-Fluorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

45 16 4-{4-[1-(2-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

17 4-[4-[1-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

20 4-[4-[3(R)-(2,5-Difluoro-fenoxi)-butoxi]-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

5 Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Ácido (R)-tolueno-4-sulfónico 3-(2,5-difluoro-fenoxi)-butil éster

De acuerdo con el procedimiento general H y a partir de 0.8 g (R)-3-(2,5-difluoro-fenoxi)-butan-1-ol, el compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.45 (EtOAc- heptano 1:2); Rt = 5.10.

b) (R)-3-(2,5-Difluoro-fenoxi)-butan-1-ol

10 De acuerdo con el procedimiento general J y a partir de 2 g (R)-[3-(2,5-difluoro-fenoxi)-butoxi]-triisopropil-silano, el compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.25 (EtOAc-Heptano 1:2); Rt = 3.73.

c) (R)-[3-(2,5-Difluoro-fenoxi)-butoxi]-triisopropil-silano

De acuerdo con el procedimiento general I, 1.85 g del ácido (S)-metanosulfónico 1-metil-3-triisopropilsilaniloxi-propil éster se hacen reaccionar con 0.859 g 2,5-difluorofenol. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.26 (EtOAc - heptano 1:5); Rt = 7.09.

15

d) Ácido (S)-metanosulfónico 1-metil-3-triisopropilsilaniloxi-propil éster

Metanosulfonilcloruro (0.837 g) se adiciona gota a gota a una solución de 1.47 g 4-triisopropilsilaniloxi-butan-2-ol y 0.905 g de trietilamina en 40 ml de tetrahidrofurano seco enfriado a -15°C. La mezcla se agita por 15 minutos a esa temperatura luego por 2 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte en 50 ml de hielo/agua y se extrae con terbutil metil éter (2 x100 ml). La fases orgánicas combinadas se lavan con 30 ml de HCl 1N y 30 ml de salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se evaporan para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 1:5).

20

e) (S)-4-Triisopropilsilaniloxi-butan-2-ol

Se adiciona gota a gota trietilamina (1.173 g) a una solución de 2.246 g de triisopropilclorosilano y 1 g de (S)-(+)-1,3-butanediol en 15 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agita por 48 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con 400 ml de ter-butil metil éter y se lava respectivamente con 30 ml de HCl 1N, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.31 (EtOAc - heptano 1:5).

25

30 23 5-[4-(3 Metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-4-[4-[2-(2-metil-benciloxi)-ethoxi]-fenil]-piperidin-3-ol

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Ácido tolueno-4-sulfónico 2-(2-metil-benciloxi)-etil éster

El compuesto del título se obtiene como un aceite de color amarillo claro, de acuerdo con el método H a partir de 2.900 g de 2-(2-metilbenciloxi)-etanol. Rf = 0.32 (EtOAc - heptano 1:2); Rt = 4.99.

35

b) 2-(2-Metil-benciloxi)-etanol

Óxido de dibutiltin (6.100 g) se adiciona a una solución de etileno glicol (1.500 g) en tolueno (250 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas en un equipo Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfría a 90°C y tetrabutylamonio bromuro (1.550 g) y 2-metilbencil bromuro (6.62 ml) se adicionan. Ca. 50 ml de tolueno se destilaron completamente y la mezcla de reacción remanente luego se calienta a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo purificado por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. Rf = 0.25 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 3.20.

40

Ejemplo 2

4-{4-[3-(2-Metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol
De forma análoga al método B, 1.000 g de bencil 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi] fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato se utilizan para preparar el compuesto del título.

5 Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método J, 3.100 g de bencil 4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como una resina de color amarillo.

Rf = 0.25 (3:1 EtOAc - heptano); Rt = 5.50.

b) Bencil 4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método C, 3.800 g de bencil 4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.33 (1:1 EtOAc - heptano).

c) Bencil 4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método D, 3.150 g de bencil 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 1.583 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 1k), se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.33 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 7.64.

d) Bencil 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método I, 2.500 g de Bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1 e) y 2.017 g de 3-(2-metoxibenciloxi)propil p-tolueno-4-sulfonato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color amarillo. Rf = 0.43 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 7.42.

e) 3-(2-Metoxibenciloxi)propil p-tolueno-4-sulfonato

De forma análoga al método J, 59.00 g de 3-(2-metoxibenciloxi)propan-1-ol [188879-03-0], se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro. Rf = 0.21 (1:4 EtOAc-heptano); Rt = 5.05.

30 **Ejemplo 3**

4-(4-Metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

De forma análoga al método B, 0.0352 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

35 a) Bencil 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método J, 0.170 g de bencil 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite blancuzco. Rf = 0.05 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 4.72.

40 b) Bencil 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método K, 0.200 g de bencil 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar a 60°C. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (1:1 EtOAc -heptano); Rt = 5.10.

5 c) Bencil 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al Ejemplo 1c, 0.375 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.210 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.46 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 7.02.

d) Bencil 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

10 Una solución de 0.440 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1e) en 6 ml de acetona se mezcla con 0.088 ml de dimetil sulfato y 0.163 g de carbonato de potasio. La suspensión se agita a 65°C durante 18 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se filtra y concentra por evaporación. El residuo se mezcla con 30 ml de agua y se extrae con 100 ml de ter-butil metil éter. La fase orgánica se lava con 30 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo, por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60). Rt = 6.47.

15

Ejemplo 4

6-[5-Metoxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De forma análoga al método B, 0.0672 g de bencil 3-metoxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

20 El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) Bencil 3-metoxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método D, 0.0758 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 3a), se hicieron reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rt = 5.29.

25

Ejemplo 5

6-(5-Metoxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}piperidin-3-iloximetil)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De forma análoga al método B, 0.145 g de bencil 3-metoxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

30

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 3-metoxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

Una solución de 0.276 g de bencil 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 2a) y 0.070 ml de metil yoduro en 5.0 ml de N,N-dimetilformamida se mezclan con agitación a -10°C con 0.019 g de dispersión de hidruro de sodio (60%). La mezcla de reacción se agita a -10°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en solución de bicarbonato de sodio acuoso 1M (50 ml) y se extrae con ter-butil metil éter (2X50 ml). Las fases orgánicas se lavan sucesivamente con agua (1 X 50 ml) y salmuera (1 X 60 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.37 (2:1 EtOAc - heptano); Rt = 5.92.

35

40

Ejemplo 6

4-{4-[3-(2-Clorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

0.125 g de bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato se disuelven en 3.8 ml de dioxano. 3.8 ml cada uno de metanol y 40% de solución acuosa de hidróxido de potasio se adicionan y la mezcla de reacción se agita en un matraz sellado durante 14 horas. La mezcla de reacción posteriormente se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 30 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (3 X 60 ml). La fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de agua, se secan (sulfato de sodio), se filtran y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F).

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

10 a) Bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método J, 0.386 g de bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilanytoxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento.

Rf = 0.16 (1:1 EtOAc/heptano); Rt = 5.64.

15 b) Bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método K, 0.525 g de bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar a 60°C. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color naranja. Rf = 0.08 (1:3 EtOAc/heptano).

20 c) Bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

25 De forma análoga al Ejemplo 1c, 0.460 g de bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.213 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color naranja. Rf = 0.10 (1:3 EtOAc/heptano); Rt = 7.68.

d) Bencil 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método I, 0.400 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1e) y 0.241 g de 1-(3-bromopropoxi)-2-clorobenceno [50912-59-9], se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color naranja. Rf = 0.10 (1:3 EtOAc/heptano); Rt = 7.00.

30 **Ejemplo 7**

6-(4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-5-metoxipiperidin-3-iloximetil-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De forma análoga al Ejemplo 5, bencil 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

35 **Ejemplo 10**

4-{4-[3-(2-Fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

40 De forma análoga al método B, 0.144 g de bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método J, 0.522 g de bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite blancuzco. Rf = 0.15 (1:1 EtOAc-heptano); Rt = 5.51.

5 b) Bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método K, 0.688 g de bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar a 60°C. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.49 (1:1 EtOAc:heptano).

10 c) Bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al Ejemplo 1c, 0.548 g de bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.236 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rt = 7.57.

d) Bencil 4-{4-[3-(2-fluorobenciloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

15 De forma análoga al método I, 0.400 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1e) y 0.298 g de 3-(2-fluorobenciloxi)propil p-tolueno-4-sulfonato. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.54 (1:1 EtOAc-heptano); Rt = 6.89.

e) 3-(2-Fluorobenciloxi)propil p-tolueno-4-sulfonato

20 De forma análoga al método H, 5.94 g de 3-(2-fluorobenciloxi)propan-1-ol se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un sólido de color blanco. Rf = 0.27 (1:4 EtOAc-heptano); Rt = 4.99.

f) 3-(2-Fluorobenciloxi)propan-1-ol

25 Una solución de 10 g de 2-fluorobenzaldehído, 7.21 g de propanodiol y 0.20 g de piridinio p-toluenosulfonato en 120 ml de hexano se agita a 90°C en un separador de agua durante 17 horas y luego se concentra. El residuo se disuelve en 90 ml de tolueno y se enfría a 0°C. 150 ml de hidruro de diisobutilaluminio (25% en tolueno) se adicionan lentamente gota a gota y la mezcla de reacción se agita a 0°C por 2 horas. Una solución de 33 g de ácido cítrico monohidrato en 120 ml de agua se adiciona gota a gota, seguido por 120 ml de HCl 2N. La mezcla se agita a 0°C por 1 hora más, se vierte en 150 ml de agua y se extrae dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de bicarbonato de sodio 1M y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo por
30 medio de cromatografía instantánea (SiO₂ F60). Rf = 0.39 (2:1 EtOAc-heptano); Rt = 3.22.

Ejemplo 11

4-{4-[3-(2,5-Difluorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

35 De forma análoga al método B, 0.140 g de bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

40 De forma análoga al método J, 0.421 g de bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite blancuzco. Rf = 0.15 (1:1 EtOAc-heptano); Rt = 5.47.

b) Bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método K, 0.620 g de bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar a 60°C. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.47 (1:1 EtOAc-heptano).

5 c) Bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al Ejemplo 1c, 0.453 g de bencil 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.209 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color amarillo. Rf = 0.47 (1:1 EtOAc-heptano). Rt = 7.26.

10 d) Bencil 4-{3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método I, 0.400 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1e) y 0.236 g de 2-(3-bromopropoxi)-1,4-difluorobenceno, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.09 (1:3 EtOAc-heptano). Rt = 6.74.

e) 2-(3-Bromopropoxi)-1,4-difluorobenceno

15 La mezcla de 9.78 g de 2,5-difluorofenol, 150.24 g de 1,3-dibromopropano y 15.585 g de carbonato de potasio en 160 ml de acetonitrilo se agita a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 400 ml de agua y se extrae dos veces con 400 ml de ter butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 400 ml de NaOH 1N y 300 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.66 (1:1 EtOAc:heptano); Rt = 4.89.

Ejemplo 13

4-{4-[2-(3-Fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

De forma análoga al método B, 0.200 g de bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato, se utilizan para preparar el compuesto del título.

25 Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

30 De forma análoga al método J, 0.410 g de bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como una resina amarillenta.

Rf = 0.13 (2:1 EtOAc - heptano); Rt = 5.31.

b) Bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

35 De forma análoga al método K, 0.590 g de butil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.40 (1:1 EtOAc - heptano).

c) Bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

40 De forma análoga al método D, 0.575 g de bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato y 0.300 g 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benz[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 1k). El compuesto del título se obtiene como un aceite de color amarillo brillante. Rf = 0.29 (1:1 EtOAc-heptano); Rt = 7.18.

d) Bencil 4-{4-[2-(3-fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato

De forma análoga al método 1, 0.500 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1e) y 2.017 g de 2-(3-fluorobenciloxi)etil p-tolueno-4-sulfonato, se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color amarillo. Rf = 0.43 (1:1 EtOAc- heptano); Rt = 7.42.

e) 2-(3-Fluorobenciloxi)etil p-tolueno-4-sulfonato

- 5 De forma análoga al método J, 3.010 g de 2-(3-fluorobenciloxi)etanol se hacen reaccionar. El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillento. Rf = 0.32 (1:2 EtOAc - heptano); Rt = 4.82.

f) 2-(3-Fluorobenciloxi)etanol

10 Una solución de 1.47 ml de etileno glicol en 360 ml de tolueno se mezcla con 6.650 g de óxido de dibutiltin y la solución de reacción posteriormente se calienta a reflujo en un separador de agua durante 20 horas. La solución de reacción se enfría suavemente y se mezcla con 3.380 g de tetrabutilamonio bromuro y 10.00 g de 3-fluorobencil bromuro. 50 ml de tolueno se destilaron completamente y la mezcla de reacción posteriormente se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra por evaporación y el compuesto del título se obtiene como un líquido amarillento a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.23 (1:1 EtOAc - heptano); Rt = 3.04.

- 15 De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 13, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos

- 14 4-{4-[2-(2,5-Difluorobenciloxi)etoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol
- 20 15 4-{4-[2-(2-Fluorobenciloxi)etoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol
- 24 4-{4-[3-(Adamantan-1-iloxi)-propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]- piperidin-3-ol

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

- 25 a) Ácido tolueno-4-sulfónico 3-(adamantan-1-iloxi)-propil éster

30 La solución de 0.941 g de 3-(adamantan-1-iloxi)-propan-1-ol en 12 ml de diclorometano se mezcla con 0.99 ml de trietilamina, 0.061 g de 4-dimetilaminopiridina, 1.07 g de p-toluenosulfonil cloruro y luego se agitan durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción posteriormente se vierte en 50 ml de agua y se extrae dos veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.33 (1:3 EtOAc-heptano); Rt = 5.91.

b) 3-(Adamantan-1-iloxi)-propan-1-ol

35 La solución agitada de 1.25 g 1-aliloxi-adamantano en 85 ml de tetrahidrofurano se trata con 1.62 ml de complejo borano-metilsulfuro a 0°C. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 1.5 horas, posteriormente se enfría a 5°C y se mezcla con 1.61 ml de NaOH 2M y 0.33 ml de peróxido de hidrógeno (30%). La mezcla se calienta a reflujo y se agita por unas 1.5 horas adicionales, posteriormente se enfría a temperatura ambiente y se mezcla con 85 ml de solución de carbonato de potasio 1M. La mezcla se extrae con ter-butyl metil éter (2 X 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con 40 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.38 (1:1 EtOAc-heptano).

40

c) 1-Aliloxi adamantano

45 Una mezcla de 0.434 g de hidruro de sodio y 75 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla con 1.0 g de 1-adamantol y 0.936 ml de alilbromuro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita por 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 150 ml de agua y se extrae con ter-butyl metil éter (2 X 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color amarillo a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). Rf = 0.79 (1:2 EtOAc-heptano).

25 5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-4-{4-[3-(1-metil-ciclohexiloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-ol

Ejemplo 18

6-[5-(2-Metoxietoxi)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazina

- 5 De forma análoga al método B, 0.027 g de bencil 3-(2-metoxietoxi)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato se utiliza para preparar el compuesto del título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Bencil 3-(2-metoxietoxi)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato

- 10 Una solución de 0.156 g de bencil 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 3a) en 4 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla con 0.028 g de hidruro de sodio (60% de dispersión en parafina). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 10 minutos y posteriormente se calienta a reflujo. Una solución de 0.083 g de 2-metoxietil p-toluenosulfonato en 2ml de tetrahidrofurano se adicionan gota a gota durante 5 minutos y la mezcla de reacción posteriormente se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría, se mezcla con 10 ml de agua y se extrae con ter-butil metil éter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 20 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂ 60F). R_f = 0.30 (2:1 EtOAc - heptano); R_t = 5.21.

Ejemplo 19

- 20 6-[5-Ciclohexiloxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método C a partir de 0.039 g del ácido 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

- 25 a) Ácido 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 30 De acuerdo con el método D, 0.105 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 3a) se hacen reaccionar con 0.065 g de 3-bromo ciclohexano. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. R_f = 0.45 (EtOAc- heptano 2:1); R_t = 5.85.

Ejemplo 21

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

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método C a partir de 0.035 g del ácido 3-(ciclopent-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) Ácido 3-(ciclopent-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 40 Una solución de 0.105g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 3a) y 0.061 g de ácido 2,2,2-tricloro-acetimidico ciclopent-2-enil éster (CAS 748780-85-0) en 6 ml de diclorometano se enfría a -60°C bajo una atmósfera de argón. Se adiciona gota a gota boro trifluoro etiliterato (0.023 ml) y la mezcla de reacción se agita de -60°C a -40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apaga con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión

reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (EtOAc - heptano 2:1); Rt = 5.69.

Ejemplo 22

5 4-{4-[2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método B a partir de 0.08 g del ácido 4-{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

10 a) Ácido 4-{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

15 De acuerdo con el método J, 0.241 g del ácido 4-{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxílico bencil éster, se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.38 (EtOAc - heptano 2:1). Rt = 5.26.

b) Ácido 4{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster

20 De acuerdo con el método D, 0.458 g del ácido 4-(4-clorometil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster, se hacen reaccionar con 0.159 g de 2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etanol. El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro. Rf = 0.45 (EtOAc - heptano 1:2).

c) Ácido 4-(4-clorometil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster

25 2.82 g de clorenamina se adicionan gota a gota a una solución de 1 g del ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster en 20 ml de cloruro de metileno seco se enfría a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 0°C y por 18 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte en 100 ml de agua y 100 ml de ter-butimetileter. La mezcla se agita vigorosamente por 1 hora a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se lava con 75 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.40 (EtOAc- heptano 1:1.5).

d) Ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi- piperidina-1-carboxílico bencil éster

35 De acuerdo con el método C, 6.25 g del ácido 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster, se hacen reaccionar con 300 ml de BBN-H (4N en tetrahidrofurano) a reflujo durante 48 horas y luego con 5.04 ml de etanolamina. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color naranja. Rf = 0.16 (EtOAc - heptano 1:2).

e) Ácido 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi- piperidina-1-carboxílico bencil éster

40 De acuerdo con el método D, 7.97 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster se hacen reaccionar con 4.486 g de 6-clorometil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. El compuesto del título se obtiene como un aceite de color naranja. Rf = 0.25 (EtOAc- heptano 1:2); Rt = 6.81.

f) Ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-5-triisopropilsilanoxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster

45 Un autoclave bajo una atmósfera de argón que contiene 80 ml de N,N-dimetilformamida y 60 ml de metanol se carga con 0.402 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 0.217 g de paladio(II)acetato. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego se adicionan 11.95 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)5-triisopropilsilaniloxi-piperidina- 1-carboxílico bencil éster y 5.469 g de trietilamina. La mezcla se agita durante 3 horas

5 bajo una atmósfera de 5 bares de monóxido de carbono a 70°C y luego se enfría a temperatura ambiente. Una solución de 0.109 paladio(II)acetato y 0.201 g 1,3-bis(difenilfosfino)propano en 40 ml de N,N-dimetilformamida y 30 ml de metanol se adicionan y la mezcla se agita durante 3 horas bajo una atmósfera de 5 bares de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentran bajo presión reducida mediante la destilación del metanol, se vierte en 200 ml agua y se extrae con 2 X 250 ml de ter-butimetileter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.31 (EtOAc - heptano 2:3). Rt = 6.36.

g) Ácido 3-hidroxi-4-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-5-triisopropilsilanilo-piperidina-1-carboxílico bencil éster

10 Se adicionan trietilamina (3.05 ml) y 7.66 g N-fenil-bis(trifluorometanosulfonilimida) a una solución de 10 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-5-triisopropilsilanilo-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 1e) en 80 ml de diclorometano seco. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.17 (EtOAc - heptano 1:3). Rt = 6.60.

15 h) 2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etanol

De acuerdo con el método J, 1.31 g de [2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoxi]-triisopropil-silano, se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento. Rf = 0.23 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 3.18.

i) 12-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etoxi]-triisopropil-silano

20 Una mezcla de 0.800 g 2,5-difluorofenol, 1.65 g de carbonato de potasio y 1.98 g de 1-yodo-2-(triisopropilsililo)etano (CAS 93550-77-7) en 10 ml de acetona se agita a 80°C durante 30 horas. La mezcla se vierte en 75 ml de solución de bicarbonato de sodio y se extrae con 2x75 ml de ter-butimetileter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 75 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento. Rf = 0.75 (EtOAc - heptano 1:10). Rt = 6.67.

25 De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 22, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplo

26 4-{4-[2(S)-(2,5-Difluoro-fenoxi)-propoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

30 Una mezcla de 0.069 g del ácido 4-{4-[2(S)-(2,5-difluoro-fenoxi)-propoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster, 40% de solución acuosa de hidróxido de potasio (2 ml), metanol (2 ml) y dioxano (3 ml) se calienta a 100°C por 14 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml) y se lava con ter-butimetileter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (15 ml), salmuera (10 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (S)-2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-propan-1-ol

40 De acuerdo con el método K, 1.33 g del ácido (S)-2-(2,5-difluoro-fenoxi)propionico etil éster, se hacen reaccionar a 60°C durante 5 horas para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.21 (EtOAc - heptano 1:3); Rt = 3.51.

b) ácido (S)-2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-propionico etil éster

45 De acuerdo con el método 1, 2.00 g de etil L(-)-metanosulfonil lactato y 1.256 g de 2,5-difluorofenol se hacen reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.39 (EtOAc - heptano 1:5); Rt = 4.53.

35 4-{4-[2-(2,5-Dicloro-fenoxi)ietoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

Ejemplo 274-{4-[2-(2-Cloro-benciloxi)-etoxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

- Una mezcla de 0.125 g del ácido 4-{4-[2-(2-cloro-benciloxi)-etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil),3,4-dihidro- 2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster, 40% de solución acuosa de hidróxido de potasio (8 ml) y metanol (8 ml) se calienta a 105°C durante 6 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con acetato de etilo. Las orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título.
- Los materiales iniciales se preparan de forma análoga al ejemplo 1 a partir de 2-(2-clorobenciloxi)-etanol (CAS 1199-30-0).

Ejemplo 28Ácido dimetil-carbámico 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-il éster

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método C, a partir de 0.029 g del ácido 3-dimetilcarbamoiloxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

- a) Ácido 3-dimetilcarbamoiloxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- Se adiciona hidruro de sodio (0.007 g) a una solución de 0.105 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil) 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 3a) en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. N,N-Dimetilcarbamoil cloruro (0.029 ml) se adiciona y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Adicional hidruro de sodio (0.007 g) y N,N-dimetilcarbamoil cloruro (0.010 ml) se adicionan y la mezcla se calienta a reflujo por una hora más. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con ter-butil metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. R_f = 0.38 (EtOAc - heptano 3: 1); R_t = 5.26.

Ejemplo 294-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3(R)-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método C a partir de 0.022 g del ácido 4-{4-[1-(3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3(R)-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

- a) Ácido 4-{4-[1-(3-Fluor-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3(R)-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- Una solución de 0.025 ml de diisopropilazodicarboxilato en 1 ml de tetrahidrofurano se adiciona gota a gota a una solución de 0.045 g del ácido 4-{4-[1-(3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 1a), 0.015 g del ácido benzoico y 0.032 g de la trifenilfosfina en 1 ml de tetrahidrofurano. La solución de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de una pequeña almohadilla de SiO₂. El material crudo luego se disuelve en 2.5 ml de metanol/tetrahidrofurano 4:1. Se adiciona carbonato de potasio (0.034 g) a la solución y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con terbutil metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El compuesto del título se obtiene

como un vidrio incoloro y puede ser utilizado sin una purificación adicional. Rf = 0.51 (EtOAc - heptano 2:1); Rt = 5.59.

Ejemplo 30

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

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método C a partir de 0.038 g del ácido 3-acetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) Ácido 3-acetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 10 Se adiciona anhídrido acético (0.018 ml) a una solución de 0.051 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 3a), 0.002 g de N,N-dimetilaminopiridina y 0.036 ml de trietilamina en 2 ml de diclorometano, la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con ter-butil metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.22 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 5.31.

Ejemplo 31

4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)pirrolidina-ilo]i]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3(R)-ilamina

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método C, a partir de 0.106 g del ácido 3(R)-azido-4-{4-[1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-ilo]i]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

- 25 a) Ácido 3(R)-azido-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilo]i]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 30 Una mezcla de 0.174 g del ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)pirrolidin-3-ilo]i]-fenil}-3-metanosulfonilo-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster y 0.141 g de sodio azida en 4 ml de dimetilformamida se calienta a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con ter-butil metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como una cera incolora. Rf = 0.39 (EtOAc- heptano 1:1); Rt = 5.98.

b) Ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilo]i]-fenil}-3-metanosulfonilo-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 35 Se adiciona metanosulfonil cloruro (0.040 ml) a una solución de 0.261 g del ácido 4-{4-[1-(3-fluorfenil)-pirrolidin-3-ilo]i]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 1a), 0.090 ml de trietilamina y 0.005 g de N,N-dimetilaminopiridina en 1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se vierte en solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con ter-butil metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El compuesto del título se obtiene como espuma de color beige y puede ser utilizado para la siguiente etapa sin purificación. Rt = 5.76.

Ejemplo 32

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

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método C, a partir de 0.042 g del ácido 3-(2,2-dimetil-propionyloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) Ácido 3-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

5 Se adiciona cloruro de pivaloilo (0.020 ml) a una solución de 0.052 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 3a) y 0.003 g de N,N-dimetilaminopiridina en 2 ml de piridina. La mezcla se agita durante 4 horas a reflujo y luego se apaga con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con ter-butyl metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. R_f = 0.31 (EtOAc -Heptan 1:1); R_t = 5.89.

De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 32, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo

33 Ácido isobutírico 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-il éster

15 Ejemplo 34

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

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el ejemplo 26, a partir de 0.160 g del ácido 4-{4-[3-(2,5-difluoro-fenil)-propoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

Los materiales iniciales se preparan de forma análoga al ejemplo 22, a partir de 3-(2,5-difluorofenil)-propan-1-ol.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 3-(2,5-Difluoro-fenil)-propan-1-ol

25 De acuerdo con el método K, 2.10 g del ácido 3-(2,5-difluorofenil) propionico (CAS: 130408-15-0) se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. R_f = 0.21 (EtOAc - heptano 1:3); R_t = 3.54.

Ejemplo 36

6-[4-(4-Metoxi-fenil)-5-fenoxi-piperidin-3-xloximetil]-4-(3 metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método C, a partir de 0.023 g del ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) Ácido 3-(4-cloro-fenoxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

35 Se adiciona hidruro de sodio (0.012 g) a una solución enfriada (0°C) de 0.050 g del ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 3a) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C y 1-cloro-4-fluorobenceno (0.013 ml) se adiciona. La mezcla se calienta a 70°C durante 2 h. La reacción se apaga con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con ter-butyl metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo (10 ml). Se adiciona solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se enfría a 0°C. Se adiciona bencil cloroformato (0.015 ml) y la mezcla de reacción luego se agita vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (1x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como una cera incolora. R_f = 0.12 (EtOAc - heptano 1:2); R_t = 5.94.

45

Ejemplo 37

4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)pirrolidina-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3(S)-ilamina

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al ejemplo 31, a partir del ácido 4-{4-[1-(3-fluorfenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3(R)-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 29a).

Ejemplo 38

{4-[4-[1-(3-Fluorofenil)-pirrolidin-iloxi]-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-il metil-amina

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método C, a partir de 0.046 g del ácido 3-(benciloxicarbonil-metilamino)-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

- 15 a) Ácido 3-(Benciloxicarbonil-metil-amino)-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 20 Se adiciona hidruro de sodio (0.011 g) a una solución enfriada (0°C) de 0.087 g del ácido 3-benciloxicarbonilamino-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster en 2 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C y luego se adiciona metil yoduro (0.023 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apaga con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con ter-butil metil éter (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como una cera incolora. Rf = 0.15 (EtOAc- heptano 1:1); Rt = 6.09.

- 25 b) Ácido 3-benciloxicarbonilamino-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster

- 30 Se adiciona solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) a una solución de 0.090 g de 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil) pirrolidin- iloxi]-fenil}- 5-[4-(3- metoxi- propil)- 3,4- dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6- ilmetoxi]-piperidin- 3 (S)- ilamina (ejemplo 37) en acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se enfría a 0°C. Se adiciona bencil cloroformato (0.056 ml) y la mezcla de reacción luego se agita vigorosamente durante 30 min. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (1x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como una cera incolora. Rf = 0.23 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 5.88.

Ejemplo 39

- 35 (2-{4-[4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-iloxi)-etil)-metil-amina

- 40 Una suspensión de 0.500 g N-{2-[4-[4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro- 2H-benzo [1,4]-oxazin- 6- ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 3iloxi)-etil}- 4,N- dimetil- bencenosulfonamida y 0.341 g de dihidrogenfosfato de sodio monohidrato en 14 ml de metanol/tetrahidrofurano 6:1 se trata en porciones con 3.200 g de Na/Hg durante un periodo de 2 horas. Después de que la última porción se adiciona, la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre Hyflo y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se toma en una mezcla 2:1 de diclorometano/solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F).

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

- 45 a) N-{2-[4-[4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3iloxi)-etil}-4,N-dimetil-bencenosulfonamida

Se adiciona hidruro de sodio (0.306 g) a una solución de 1.430 g de 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se calienta a 50°C y una solución de 4.770 g del ácido tolueno-4-sulfónico 2-[metil-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-etil éster (CAS 3559-06-6) en 10 ml de tetrahidrofurano se adiciona. La solución de reacción se agita a 50°C durante 20 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se diluye con ter-butil metil éter y se lava con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca (sulfato de sodio) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. Rf = 0.47 (EtOAc- Heptano 2:1); Rt = 5.95.

10 b) 4-{4-[1-fluoro-fenil]-pirrolidin-3-iloxi}-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol

15 Se adiciona solución acuosa saturada de carbonato de sodio (25 ml) a una solución de 1.280 g 4-{4-(1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil}-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol (ejemplo 1) en acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se enfría a 0°C. Se adiciona 4-Toluenosulfonil cloruro (0.460 g) y la mezcla de reacción luego se agita vigorosamente durante 1 hora. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (1x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. Rf = 0.16 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 5.40.

Ejemplo 40

20 4-(4-Isobutil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

25 A una solución agitada de 102.5 mg del ácido 3-hidroxi-4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencil éster (mezcla diastereoisomérica) en 4 ml de etanol, se le adicionan 10ml de etanolamina y Pd/C (10%, Engelhard). La mezcla se hidrogena por 14 horas a 0°C. Luego la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.22 (diclorometano-metanol-amoníaco 200:20:1); Rt = 4.28.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Ácido 3-hidroxi-4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico bencil éster (mezcla diastereoisomérica)

30 A una solución agitada de 182.3 mg del ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidina-1-carboxílico bencil éster (mezcla diastereoisomérica) en 1.5 ml de tetrahidrofurano, se le adiciona 0.58 ml de tetrabutilamoniofluoruro (1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo (2x). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color blanco. Rf = 0.18 (EtOAc - heptano 2:1); Rt = 5.11.

b) Ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster (mezcla diastereoisomérica)

40 A una solución agitada de 194 mg del ácido 4-[4-(1-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster (mezcla diastereoisomérica) en 3.5 ml de tolueno se le adicionan 53 ml de piridina a 0°C, 3.1 mg de 4-dimetilaminopiridina y 56 ml de metoxiacetil cloruro. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2h. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. Rf = 0.26 (EtOAc- heptano 2:3).

c) Ácido 4-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster (mezcla diastereoisomérica)

50 A una solución agitada de 320 mg del ácido 4-(4-formil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster en 5 ml de tetrahidrofurano se adicionan a 0°C 0.49 ml de isopropilmagnesio bromuro (1M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de

reacción se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con HCl 1M y se extrae con acetato de etilo (2x). Las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.27 (EtOAc - heptano 1:2).

- 5 d) Ácido 4-(4-formil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster

10 A una solución agitada de 230 mg ácido o-iodoxi benzoico (IBX) en 3 ml de dimetilsulfóxido se le adiciona una solución de 500 mg del ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidina-1-carboxílico bencil éster (ejemplo 22) en 3 ml de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y luego se adiciona NaOH 0.5N. La mezcla resultante se extrae con terbutil metil éter (2x) y las orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.54 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 6.09.

15 Ejemplo 41

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

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el ejemplo 39, a partir de 0.600 g de 6-[4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

25 Óxido de dibutiltin (0.0686 g) se adiciona a una solución de 1.20 g 3-[4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-propionitrilo y 2.36 g trimetilsililazida en 15 ml de tolueno seco. La mezcla se agita a 100°C por 19 horas y luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava con 30 ml de HCl 1N. La fase acuosa se extrae con 100 ml de acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.10 (EtOAc); Rt = 5.19.

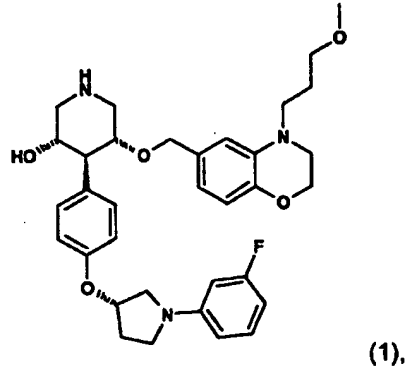
30 b) 3-[4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-propionitrilo

35 0.378 g de 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahidro-pirimido[1,2-a]azepina (DBU) se adiciona a una solución de 1.85 g 4-[4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-ol (ejemplo 39b) y 0.658 g de acrilonitrilo en 12 ml de acetonitrilo seco en un tubo sellado protegido de la luz. La mezcla se agita durante 48 horas a 50°C y luego se enfría a temperatura ambiente. 0.658 g de acrilonitrilo y 0.378 g de DBU se adicionan y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 50°C. Este proceso se repite una vez, luego la mezcla se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea de columna (SiO₂ 60F), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rf = 0.33 (EtOAc - heptano 1:1); Rt = 5.74.

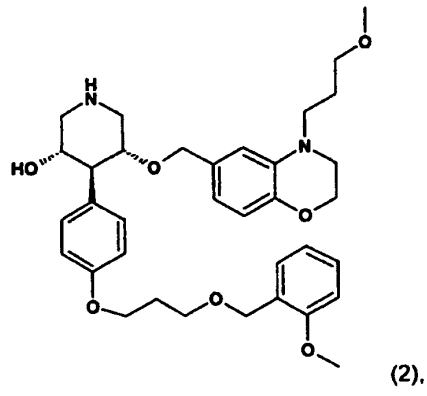
45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1)

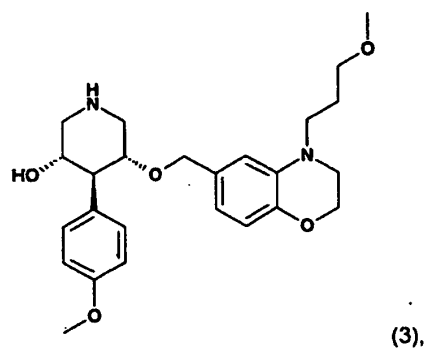


un compuesto de la fórmula (2)

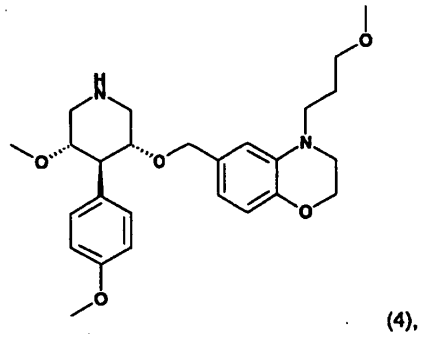


5

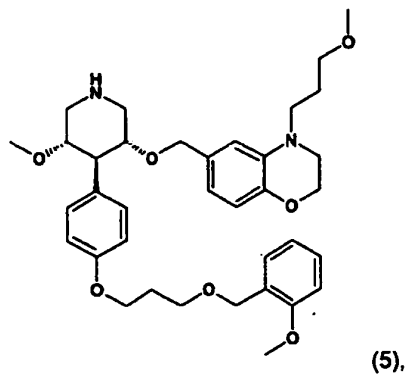
un compuesto de la fórmula (3)



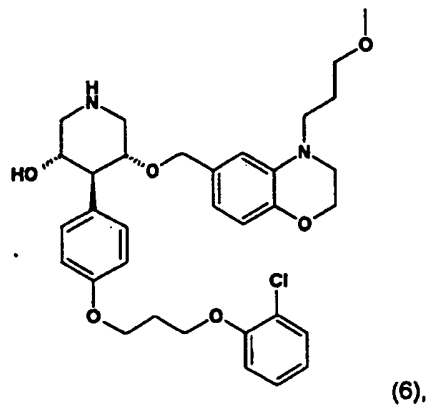
un compuesto de la fórmula (4)



un compuesto de la fórmula (5)

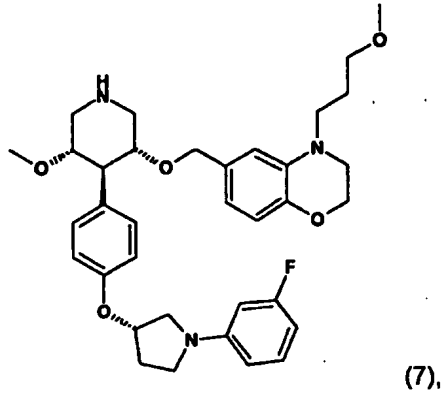


un compuesto de la fórmula (6)

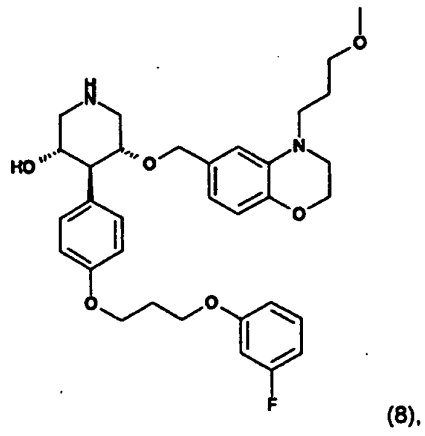


5

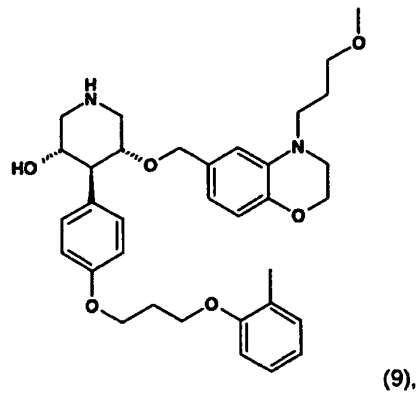
un compuesto de la fórmula (7)



un compuesto de la fórmula (8)

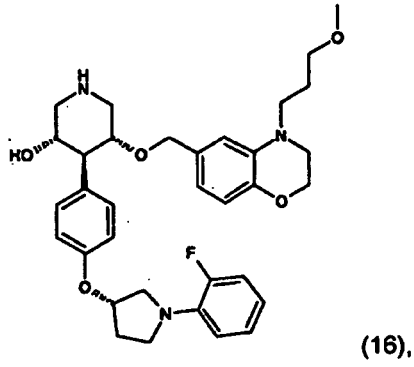


un compuesto de la fórmula (9)

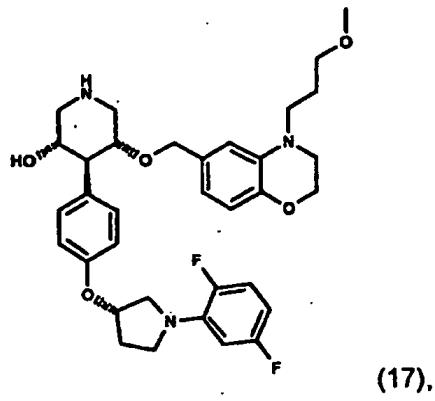


5

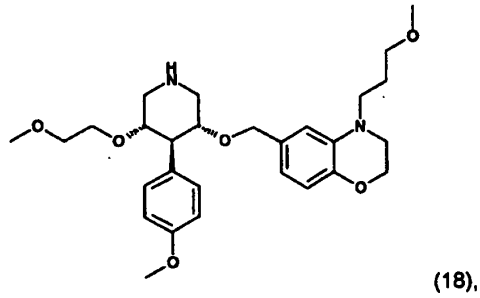
un compuesto de la fórmula (10)



un compuesto de la fórmula (17)

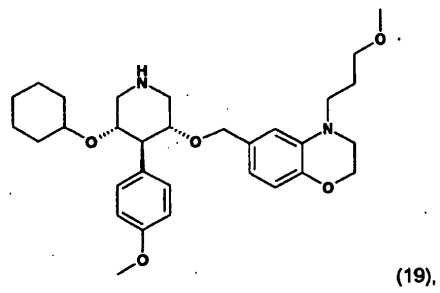


un compuesto de la fórmula (18)

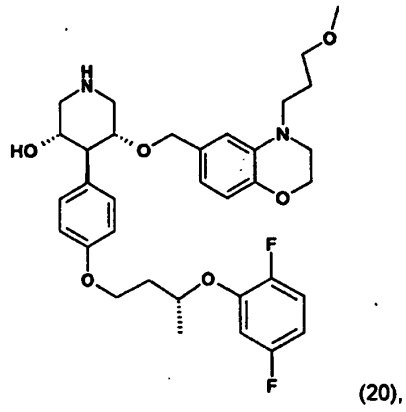


5

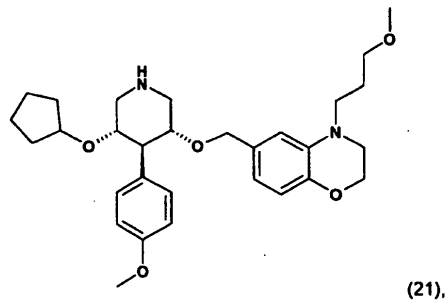
un compuesto de la fórmula (19)



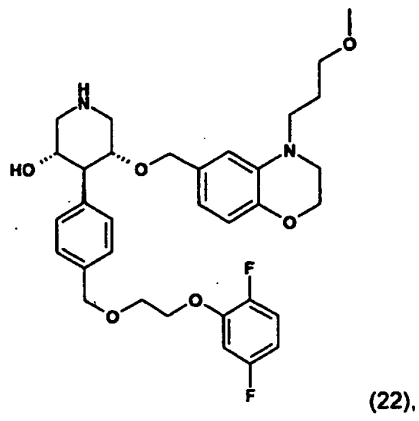
un compuesto de la fórmula (20)



un compuesto de la fórmula (21)

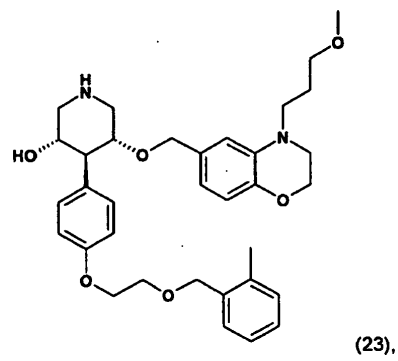


un compuesto de la fórmula (22)

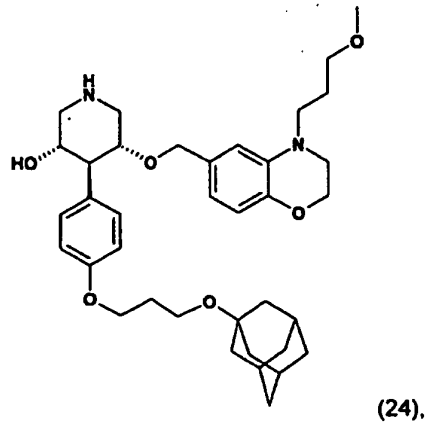


5

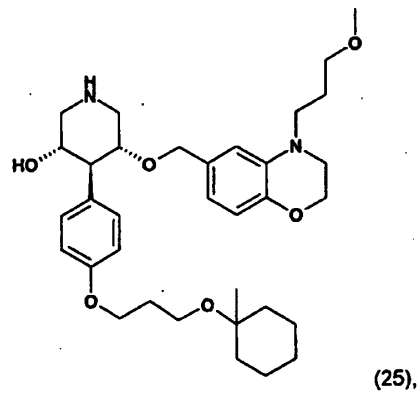
un compuesto de la fórmula (23)



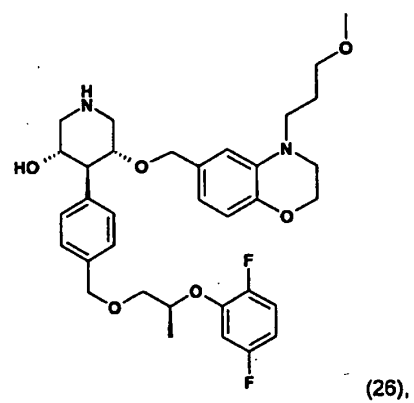
un compuesto de la fórmula (24)



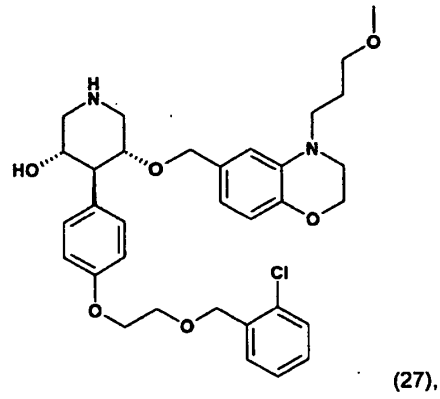
un compuesto de la fórmula (25)



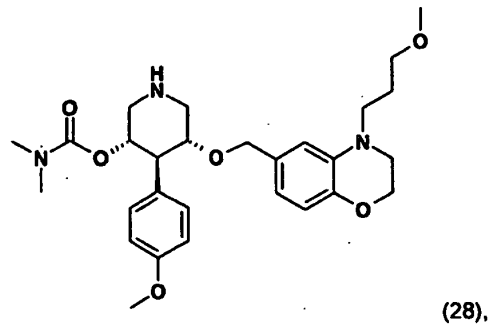
5 un compuesto de la fórmula (26)



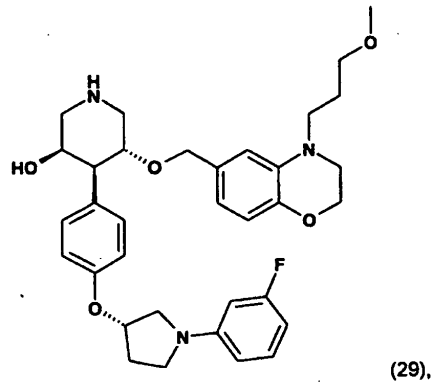
un compuesto de la fórmula (27)



un compuesto de la fórmula (28)

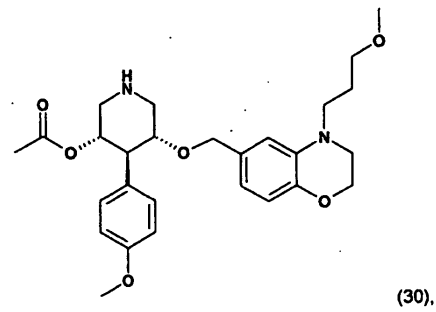


un compuesto de la fórmula (29)

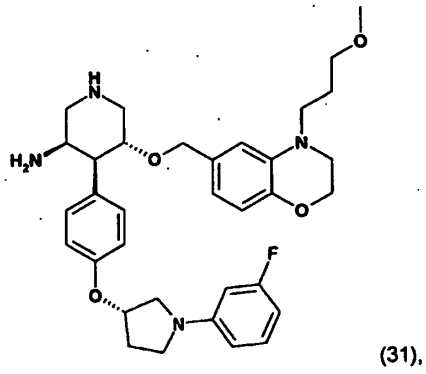


5

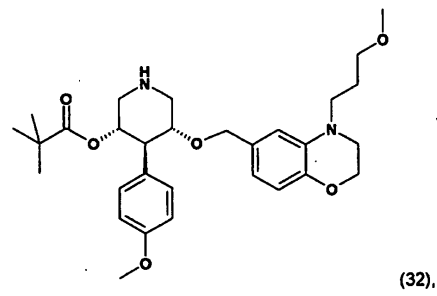
un compuesto de la fórmula (30)



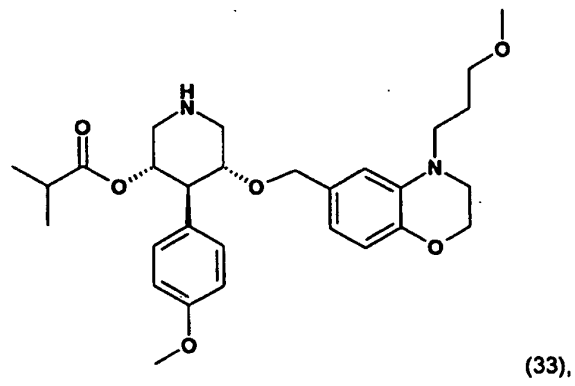
un compuesto de la fórmula (31)



un compuesto de la fórmula (32)

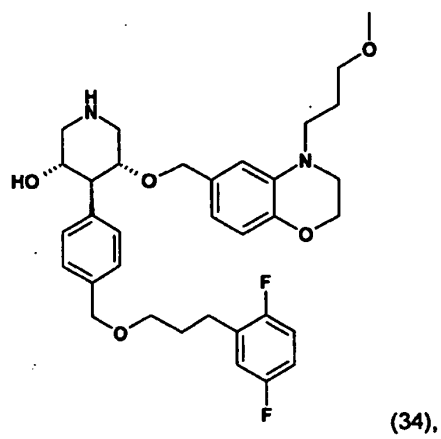


un compuesto de la fórmula (33)

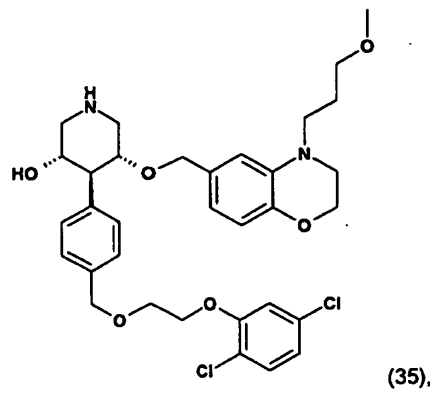


5

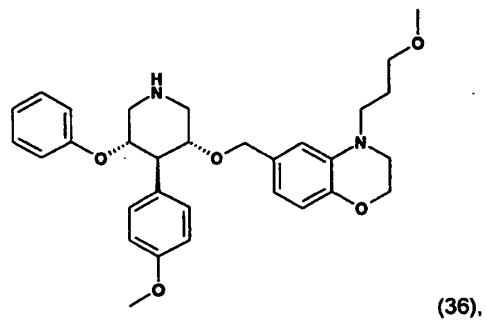
un compuesto de la fórmula (34)



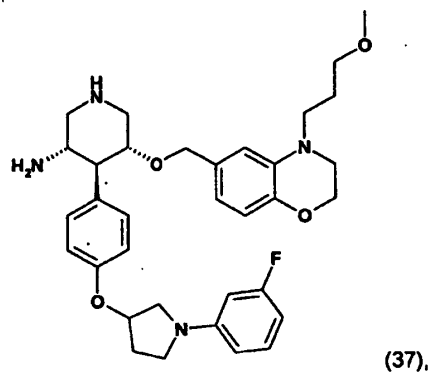
un compuesto de la fórmula (35)



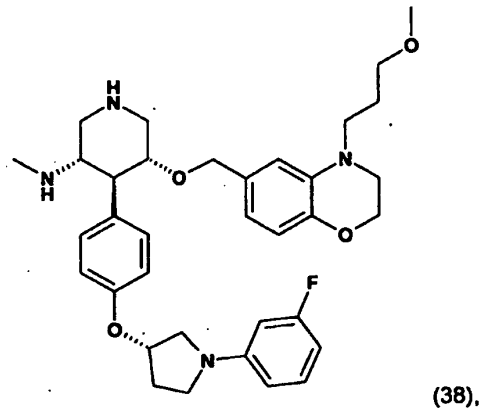
un compuesto de la fórmula (36)



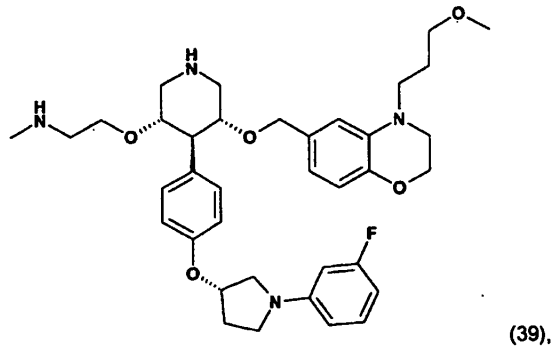
5 un compuesto de la fórmula (37)



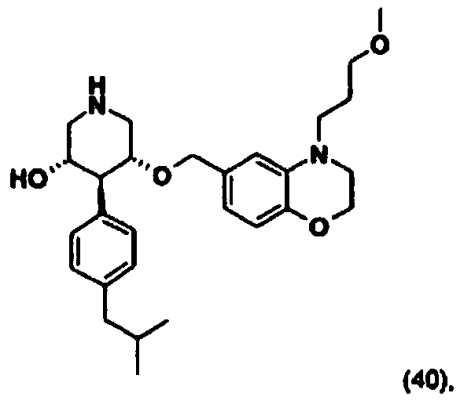
un compuesto de la fórmula (38)



un compuesto de la fórmula (39)

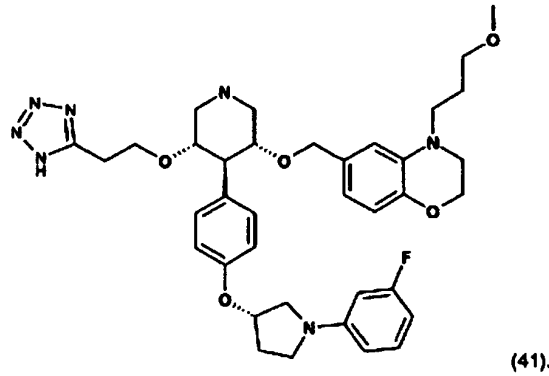


un compuesto de la fórmula (40)



5

un compuesto de la fórmula (41)



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Cualquiera de los compuestos de la fórmula (1) a la fórmula (41) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para producir un medicamento.
- 5 3. Cualquiera de los compuestos de la fórmula (1) a la fórmula (41) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para utilizar en la producción de un medicamento humano para la prevención, para el retraso de la progresión o para el tratamiento de la hipertensión y la falla cardíaca, y también el glaucoma, infarto del miocardio, insuficiencia renal y restenosis.
- 10 4. Una preparación farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de la fórmula (1) a la fórmula (41) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y los excipientes habituales.
5. Una combinación farmacéutica en la forma de una preparación o de un kit ensamblado de componentes individuales que consisten de a) un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos de la fórmula (1) a la fórmula (41) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y b) al menos una forma de dosificación farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene acción cardiovascular.