



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 431**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) **A61P 17/06** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) **A61K 31/428** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **A61K 31/423** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778310 .0**

96 Fecha de presentación : **21.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1924579**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54

Título: **Derivados de benzooxazol, oxazolopiridina, benzotiazol y tiazolopiridina.**

30

Prioridad: **02.09.2005 EP 05108035**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Binggeli, Alfred;**
Christ, Andreas, D.;
Green, Luke;
Guba, Wolfgang;
Maerki, Hans, P.;
Martin, Rainer, E. y
Mohr, Peter

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

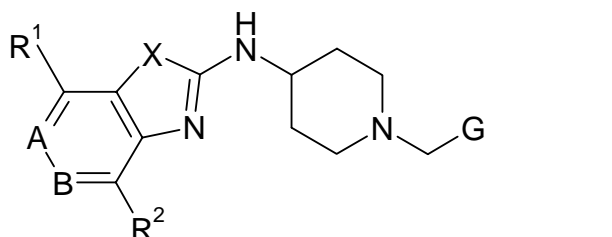
ES 2 359 431 T3

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 benzooxazol, oxazolopiridina, benzotiazol y tiazolopiridina

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzooxazol, oxazolopiridina, benzotiazol y tiazolopiridina, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para la prevención y/o tratamiento de la diabetes mellitus y otros trastornos.
- 10 La presente invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula general I



en la que

- 15 X es S u O;
- A es CR³ y B es CR⁴, o
A es N o N⁺-O⁻ y B es CR⁴ o
B es N o N⁺-O⁻ y A es CR³;
- 20 R¹ y R² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por:
hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇,
hidroxi-alcoxi C₂₋₇, dihidroxi-alcoxi C₃₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alquilo
C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
-NHSO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por
25 sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y
- R² puede elegirse además entre el grupo formado por carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo y -CONR¹¹R¹²;
- 30 R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxi-alquilo C₁₋₇
y cicloalquilo C₃₋₇;
- R⁷ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxi-alquilo C₁₋₇,
alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alquilo C₁₋₇,
35 fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por
alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, hetero-
arilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-
alquilo C₁₋₇ o halógeno; heteroaril-alquilo C₁₋₇ sin sustituir y heteroaril-alquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo
está sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-
alquilo C₁₋₇ y halógeno;
- 40 R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo
sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇
y halógeno;
- 45 R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇,
heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo
C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno; o
- 50 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina o de piperidina;
- R¹¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- R¹² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxi-
alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, fenilo sin

sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno;

5 uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, nitro y alcoxi C₁₋₇ o está ausente en el caso de que uno de A o B sea N o N⁺-O⁻, y

10 el otro de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, dicho grupo cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C₁₋₇-carbonilo; carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, triazolil-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfoniloxi C₁₋₇, alquilsulfoniloxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₂₋₇, dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵, amino-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y 1H-tetrazol-5-ilo;

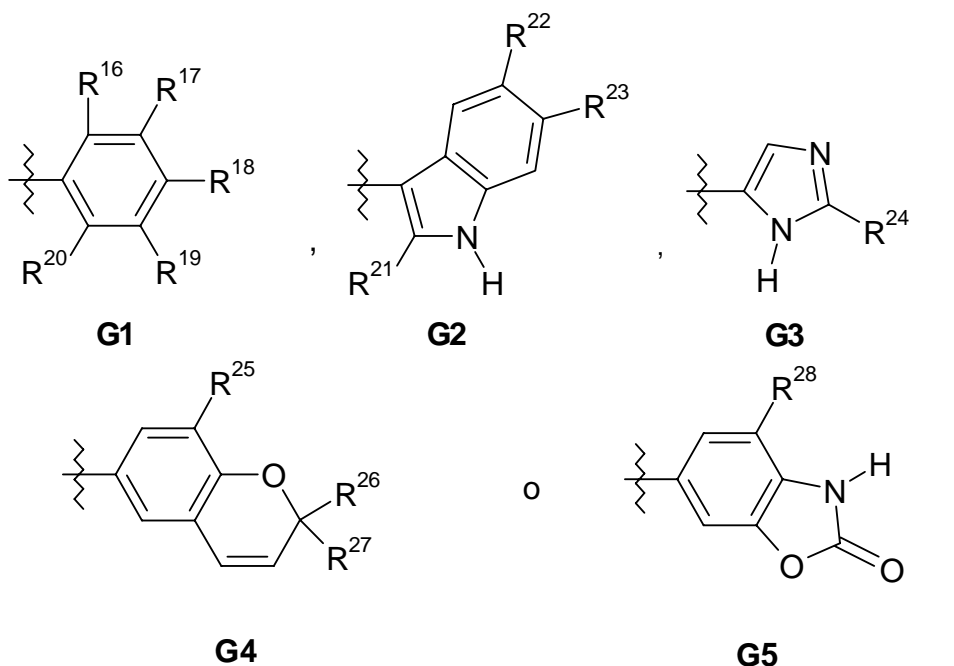
15 R¹³ y R¹⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

20 R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;

n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

25 con la condición de que se excluyan los benzooxazoles y benzotiazoles en los que R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

G se elige entre los restos



en los que

30 R¹⁶ es hidrógeno o halógeno;

R¹⁷ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, -NR²⁹R³⁰, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

35 R²⁹ y R³⁰ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, -CO₂R³¹, -NR³²R³³, -SOR³⁴;

fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

- 5 R³¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
 R³² y R³³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
 R³⁴ es alquilo C₁₋₇;
- 10 R¹⁹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, -O-tetrahidropiraniilo, cicloalquiloalcoxi C₃₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;
 R²⁰ es hidrógeno o halógeno;
- 15 R²¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
 R²² y R²³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y nitro;
- 20 R²⁴ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;
 R²⁵ es alcoxi C₁₋₇;
- 25 R²⁶ y R²⁷ con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇;
 R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Los compuestos de la fórmula I poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores de la actividad del receptor de la somatostatina. Más en concreto, los compuestos son antagonistas del receptor de somatostatina del subtipo 5 (SSTR5).

- 35 La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica caracterizada por trastornos metabólicos que incluyen a la insulina, los hidratos de carbono, grasas y proteínas, y trastornos de la estructura y el funcionamiento de los vasos sanguíneos. El síntoma primario de la diabetes aguda es la hiperglucemia, acompañada a menudo por la glucosuria, la presencia de grandes cantidades de glucosa en la orina, y la poliuria, la excreción de grandes volúmenes de orina. En la diabetes crónica surgen síntomas adicionales, incluida la degeneración de las paredes de los vasos sanguíneos. Aunque son muchos los diferentes órganos humanos afectados por estos cambios vasculares, parece ser que los más susceptibles son los ojos y los riñones. Como tal, la diabetes mellitus de larga duración, incluso cuando se trata con insulina, es la principal causa de ceguera.
- 40

- 45 Hay tres tipos reconocidos de diabetes mellitus. La diabetes de tipo I o diabetes mellitus dependiente de la insulina (IDDM) se inicia típicamente la juventud; la cetosis se desarrolla en un período temprano de la vida con síntomas mucho más graves y tiene un pronóstico casi cierto de posteriores problemas vasculares. El control de la diabetes de tipo I es difícil y requiere la administración de insulina exógena. La diabetes de tipo II o diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) es resistente a la cetosis, se desarrolla por lo general en períodos posteriores de la vida, es más suave y su inicio es más gradual. La diabetes gestacional se relaciona con la diabetes de tipo II y se asocia con un riesgo creciente de posterior desarrollo de esta enfermedad. La diabetes de tipo III es la diabetes resultante de una mala nutrición.
- 50

- 55 La NIDDM es un estado patológico que constituye una seria amenaza para la salud de los ciudadanos del mundo occidental. La cifra de las NIDDM se sitúa por encima del 85 % de la incidencia mundial de la diabetes y aproximadamente 160 millones de personas están padeciendo la NIDDM. Se espera que su incidencia aumente considerablemente en las próximas décadas, en especial en los países desarrollados. La NIDDM lleva asociada una morbilidad y una mortalidad prematura resultante de complicaciones serias, p.ej. enfermedades cardiovasculares (G.C. Weir, J.L. Leahy, Pathogenesis of non-insulin dependent (Type II) diabetes mellitus. Joslin's Diabetes Mellitus, 13^a ed. (coordinadores: C.R. Kahn, G.C. Weir), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 240-264, 1994). La NIDDM se caracteriza por una hiperglucemia tanto en ayunas como postprandial resultante de las anomalías en la secreción de la insulina y en la acción de la insulina (G. C. Weir y col., lugar citado).
- 60

La hiperglucemia en pacientes que sufren la NIDDM puede tratarse inicialmente mediante una dieta, pero eventualmente la mayoría de pacientes de NIDDM tiene que tomar agentes antidiabéticos orales y/o inyecciones de

- insulina para normalizar sus niveles de glucosa en sangre. La introducción de agentes hipoglucémicos eficaces por vía oral ha sido un desarrollo importante en el tratamiento de la hiperglucemia por reducción de los niveles de glucosa en sangre. Actualmente, los agentes antidiabéticos de uso oral más empleados son las sulfonilureas, que actúan aumentando la secreción de la insulina en el páncreas (H.E. Lebovitz, Oral antidiabetic agents. Joslin's Diabetes Mellitus, 13ª ed. (coordinadores: C.R. Kahn, G.C. Weir), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 508- 529, 1994), las biguanidas (p.ej. la metformina) que actúan en el hígado y en la periferia por mecanismos desconocidos (C.J. Bailey, R.C. Turner, N. Engl. J. Med. 334, 574-579, 1996) y las tiazolidinonas (p.ej. rosiglitazone / Avandia®) que amplían los efectos de la insulina en los sitios diana periféricos (G.L. Plosker, D. Faulds, Drugs 57, 409-438, 1999). Estas terapias existentes, que constan de una gran variedad de derivados de biguanidas, sulfonilureas y tiazolidinonas se están utilizando clínicamente como agentes hipoglucémicos. Sin embargo, las tres clases de compuestos tienen efectos secundarios. Las biguanidas, por ejemplo la metformina, son inespecíficas y en ciertos casos asociados con la acidosis láctica tienen efectos secundarios. Las biguanidas, por ejemplo la metformina, tienen que administrarse a lo largo de un período de tiempo prolongado, es decir no son adecuadas para una administración aguda (Bailey y col., lugar citado). Las sulfonilureas, a pesar de su buena actividad hipoglucémica, requieren un gran cuidado durante el uso porque a menudo provocan una hipoglucemia grave y son muy eficaces durante un período de aproximadamente diez años. Las tiazolidinonas pueden provocar aumento de peso después de una administración crónica (Plosker y Faulds, lugar citado) y la troglitazone se ha asociado con la aparición de una disfunción hepática seria.
- Por lo tanto existe una demanda significativa y creciente de fármacos antidiabéticos que tengan un nuevo mecanismo de acción, evitando los efectos secundarios producidos por las terapias conocidas. La hormona somatostatina (SST) se produce primariamente en el tracto intestinal y en el páncreas. Actúa además como neurotransmisora. Esta hormona interviene a través de su receptor en la regulación de otras hormonas diversas y en la inmunoregulación. La SST suprime en particular la secreción de la insulina en las células β del páncreas y la secreción del péptido 1 (GLP-1) de tipo glucagón en las células L. A su vez, el GLP-1 es uno de los estimuladores más potentes de la producción y secreción de insulina y es un factor trófico de las células β . Las células β y L expresan el receptor SST del subtipo 5 (SSTR5) y la acción agonista respecto a este receptor suprime la secreción de la insulina y del GLP-1 en modelos humanos y animales (p. ej. Y. Zambre, Z. Ling, M.C. Chen, X. Hou, C.W. Woon, M. Culler, J.E. Taylor, D.H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D.G. Pipeleers y D.L. Eizirik, "Inhibition of human pancreatic islet insulin release by receptor-selective somatostatin analogs directed to somatostatin receptor subtype 5", en Biochem. Pharmacol. 57, 1159-1164, 1999; S.P. Fagan, A. Azizzadeh, S. Moldovan, M.K. Ray, T.E. Adrian, X. Ding, D.H. Coy y F.C. Brunnicardi, "Insulin secretion is inhibited by subtype five somatostatin receptor in mouse", en Surgery 124, 254-258, 1998; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F.J. DeMayo y F.C. Brunnicardi, "Sulfonilurea receptor knockout causes glucose intolerance in mice that is not alleviated by concomitant somatostatin subtype 5 receptor 5 knockout", en Ann. Surg. 235, 767-774, 2002; T.A. Tirone, M.A. Norman, S. Moldovan, F.J. DeMayo, X.-P. Wang, F.C. Brunnicardi, "Pancreatic somatostatin inhibits insulin secretion via SSTR-5 in the isolated perfused mouse pancreas model", en Pancreas 26, e67-73, 2003; M.Z. Strowski, M. Köhler, H.Y. Chen, M.E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalcowski, S. Gopal-Truter, J.K. Fisher, J.M. Schaeffer, A.D. Blake, B.B. Zhang, H.A. Wilkinson, "Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis", en Mol. Endocrinol. 17, 93-106, 2003).
- Por consiguiente, la acción antagonista contra el efecto de la SST conducirá a concentraciones de insulina más elevadas en plasma. En pacientes que sufren trastornos de tolerancia de glucosa y NIDDM, una concentración más elevada de insulina en plasma equivaldrá a moderar los peligros de la hiperglucemia y por ello reducirá el riesgo de lesión de tejidos. Si tales antagonistas del SSTR5 son suficientemente selectivos con respecto a los cuatro receptores restantes de la SST, se espera que tengan poca influencia en la secreción de otras hormonas. En particular, la selectividad con respecto al receptor de la SST del subtipo 2 evita la influencia en la secreción del glucagón (K. Cejvan, D.H. Coy, S. Efendic, "Intra-islet somatostatin regulates glucagon release via type 2 somatostatin receptors in rats", en Diabetes 52, 1176-1181, 2003; M.Z. Strowski, R.M. Parmar, A.D. Blake, J.M. Schaeffer, "Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptor subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice", en Endocrinology 141, 111-117, 2000). Es ventajoso con respecto a las terapias establecidas el mecanismo dual de acción para aumentar la secreción de insulina: directamente sobre las células β del páncreas e indirectamente a través de la liberación del GLP-1 en las células L. Además, los ratones knockout SSTR5 manifiestan una sensibilidad mayor a la insulina que compañeros de camada (Strowski, Köhler y col., lugar citado). Por lo tanto, los antagonistas del SSTR5 podrían tener el potencial de influir beneficiosamente en la resistencia a la insulina de pacientes que padecen la NIDDM. Resumiendo, los antagonistas del SSTR5 se espera que tengan una influencia beneficiosa en la NIDDM, el subyacente trastorno de la glucosa en ayunas y el trastorno de la tolerancia de glucosa, así como las complicaciones de la diabetes mellitus de larga duración que se controle de modo insuficiente.
- Se conoce el GLP-1 como regulador endógeno de la ingestión de comida que reduce el apetito, tal como se ha demostrado en animales de laboratorio, voluntarios sanos y pacientes de la NIDDM (E. Näslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J.E. Blundell, J.J. Holst, S. Rössner, P.M. Hellström, Int. J. Obes. 23, 304-311, 1999; J.-P. Gutzwiller, B. Göke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen, C. Beglinger,

Gut 44, 81-88, 1999; J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Göke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida, C. Beglinger, Am. J. Physiol. 276, R1541-1544, 1999; M.D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S.A. Beak, C.M. Edwards, K. Meeran, S.J. Choi, G. M. Taylor, M.M. Heath, P.D. Lambert, J.P. Wilding, D.M. Smith, M.A. Ghatei, J. Herbert, S.R. Bloom, Nature 379, 69-72, 1996; A. Flint, A. Raben, A. Astrup, J.J. Holst, J. Clin. Invest. 101, 515-520, 1998; M.B. Toft-Nielsen, S. Madsbad, J.J. Holst, Diabetes Care 22, 1137-1143, 1999); por lo tanto, un GLP-1 elevado contrarrestará también la obesidad, un síntoma típico asociado con y que conduce a la NIDDM.

El GLP-1 es co-secretado con el GLP-2, es decir, está también regulado por consiguiente por la SST a través del SSTR5 (L. Hansen, B. Hartmann, T. Bisgaard, H. Mineo, P.N. Jørgensen, J.J. Holst, Am. J. Phys. 278, E1010-1018, 2000). El GLP-2 es enterotrófico y beneficioso en pacientes que sufren mala absorción por determinadas causas, como pueda ser el síndrome de intestino corto (D.G. Burrin, B. Stoll, X. Guan, Domest. Anim. Endocrinol. 24, 103-122, 2003; K.V. Haderslev, P.B. Jeppesen, B. Hartmann, J. Thulesen, H.A. Sorensen, J. Graff, B.S. Hansen, F. Tofteng, S.S. Poulsen, J.L. Madsen, J.J. Holst, M. Staun, P.B. Mortensen, Scand. J. Gastroenterol. 37, 392-398, 2002; P.B. Jeppesen, J. Nutr. 133, 3721-3724, 2003).

Además, está cada vez más claro el rol de la SST en las células inmunes y la expresión del SSTR5 en linfocitos T activados (T. Talme, J. Ivanoff, M. Hägglund, R.J.J. van Neerven, A. Ivanoff, K.G. Sundqvist, Clin. Exp. Immunol. 125, 71-79, 2001; D. Ferone, P.M. van Hagen, C. Semino, V.A. Dalm, A. Barreca, A. Colao, S.W.J. Lamberts, F. Minuto, L.J. Hofland, Dig. Liver Dis. 36, S68-77, 2004; C.E. Ghamrawy, C. Rabourdin-Combe, S. Krantic, Peptides 20, 305-311, 1999). Por consiguiente, los antagonistas del SSTR5 pueden ser valiosos para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por un trastorno del sistema inmunológico, por ejemplo la enfermedad del intestino inflamatorio.

Es, pues, un objeto de la presente invención el desarrollo de antagonistas selectivos que actúen directamente sobre el SSTR5. Dichos antagonistas son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor del subtipo 5 de la SST.

Se han descrito imidazopiracinas y dihidroimida-zopiracinas trisustituidas como agonistas selectivos de SST5 no peptídicos por M.-O. Contour-Galcerá et al. en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters *2001*, *11*(5), 741-745.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros restos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo y los isómeros del heptilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial los grupos que se ejemplifican en esta descripción.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" significa un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "alcoxi" significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁-C₇" significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son p.ej. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial los grupos ejemplificados en esta descripción.

El término "cicloalcoxi" o "cicloalcoxi C₃₋₇" significa un grupo R"-O-, en el que R" es cicloalquilo, ya definido antes. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido además por un resto carboxi o por un resto (alcoxi C₁-C₇)-carbonilo. el cicloalcoxi preferido es el ciclobutoxi.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo e yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "halogenoalquilo inferior" o "halogeno-alquilo C₁₋₇" indica grupos alquilo inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están el trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo.

El término "halogenoalcoxi inferior" o "halogeno-alcoxi C₁₋₇" significa grupos alcoxi inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de

halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluormetoxi.

5 El término “hidroxialcoxi inferior” o “hidroxi-alcoxi C₁₋₇” indica grupos alcoxi inferior, ya definido antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha sustituido por un grupo hidroxil. Son ejemplos de grupos hidroxialcoxi inferior el hidroxietoxi y el hidroxipropoxi.

10 El término “alcoxialquilo inferior” o “alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇” significa un grupo alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido reemplazado por un grupo alcoxi ya definido antes. Entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos están el metoximetilo, metoxietilo y etoximetilo.

15 El término “alcoxialcoxi inferior” o “alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior ha sido reemplazado por un grupo alcoxi ya definido antes. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior preferidos están el 2-metoxi-etoxi y 3-metoxi-propoxi.

20 El término “ciano-alcoxi C₁₋₇” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior ha sido reemplazado por un grupo ciano. Un grupo cianoalcoxi preferido es el cianometoxi.

El término “tetrazolil-alcoxi C₁₋₇” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior ha sido reemplazado por un grupo tetrazolilo.

25 El término “heteroarilo” significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo (isoxazolilo), 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolilo), 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro. El término “heteroarilo” significa además grupos aromáticos bicíclicos, que tienen dos anillos de 5 ó 6 eslabones, de los que uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el indol o la quinolina o grupos aromáticos bicíclicos parcialmente hidrogenados, p.ej. el indolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridilo, pirimidilo, tetrazolilo y imidazolilo, que pueden estar parcialmente sustituidos del modo descrito anteriormente, con preferencia por alquilo C₁₋₇.

35 El término “triazolilo” significa un resto elegido entre 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo y 4H-[1,2,3]triazolilo. Es preferido el 1H-[1,2,4]triazolilo.

40 El término “carboxi” significa un grupo –COOH.

El término “carboxialquilo inferior” o “carboxi-alquilo C₁₋₇” significa un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo carboxi, ya definido antes. Entre los grupos carboxialquilo inferior preferidos están el carboximetilo, carboxietilo y carboxipropilo.

45 El término “carboxialcoxi inferior” o “carboxi-alcoxi C₁₋₇” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo carboxi, ya definido antes. Un ejemplo de grupo carboxialcoxi inferior es el carboxietoxi.

50 El término “alcoxicarbonilo” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonilo” significa un resto –CO-OR’, en el que R’ es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado ya definido con anterioridad. Un grupo alcoxicarbonilo preferido es el metoxicarbonilo.

55 El término “alcoxicarbonilalquilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇” significa un grupo alquilo inferior, ya definido anteriormente, en el que por lo menos uno de los átomo de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo, ya definido antes. Los grupos alcoxicarbonilalquilo inferior preferidos son el metoxicarbonilmetilo y el tert-butoxicarbonilmetilo.

60 El término “alcoxicarbonilalcoxi inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo ya definido antes. Un ejemplo de grupo alcoxicarbonilalcoxi inferior es el metoxicarbonilmetoxi.

El término “alquilsulfonilo” indica un grupo $R'-SO_2-$, en el que R' es alquilo. El término “alquilsulfonilo inferior” o “alquilsulfonilo C_{1-7} ” indica un grupo $R'-SO_2-$, en el que R' es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo inferior son p.ej. metilsulfonilo o etilsulfonilo.

5 El término “alquilsulfonil-alcoxi inferior” o “alquilsulfonil C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} ” indica grupos alcoxi inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo alquilsulfonilo, ya definido antes. Un grupo alquilsulfonil-alcoxi inferior preferido es el metilsulfonilbutoxi.

El término “amino” indica el grupo $-NH_2$.

10 El término “alquilamino” o “alquilamino C_{1-7} ” indica un grupo $-NHR'$, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Un grupo alquilamino inferior preferido es el metilamino.

15 El término “amino-alcoxi C_{1-7} ” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. Son ejemplos de grupos aminoalcoxi el aminometoxi y el 2-aminoetoxi.

El término “aminocarbonilo” indica el grupo $-CO-NH_2$.

20 El término “alquilaminocarbonilo” o “(alquil C_{1-7})-aminocarbonilo” significa el grupo $-CO-NHR'$, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Un grupo alquilaminocarbonilo inferior es el tert-butilaminocarbonilo.

25 El término “aminocarbonilalcoxi” o “aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} ” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo aminocarbonilo, ya definido antes. Un grupo alcoxycarbonilalquilo inferior preferido es el aminocarbonilmetoxi.

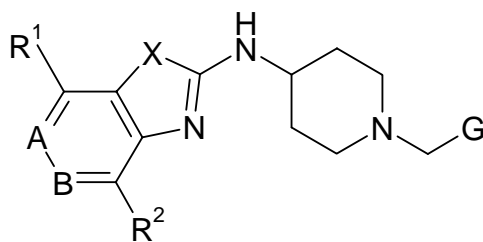
30 El término “alquilaminocarbonilalcoxi” o “(alquil C_{1-7})-aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} ” significa un grupo alcoxi inferior, ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilaminocarbonilo, ya definido antes. Un grupo alquilaminocarbonilalcoxi preferido es el tert-butilaminocarbonilmetoxi.

35 El término “sales farmacéuticamente aceptables” significa aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia ácido clorhídrico o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio y de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar también presente en forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son con preferencia especial sales clorhidrato.

50 Los compuestos de la fórmula I estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

55 “Isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza y el orden de sus átomos o en la disposición de dichos átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares que coinciden exactamente cuando se ponen uno sobre otro se denominan “enantiómeros” o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.

60 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



I

en la que

- 5 X es S u O;
- A es CR³ y B es CR⁴, o
A es N o N⁺-O⁻ y B es CR⁴ o
B es N o N⁺-O⁻ y A es CR³;
- 10 R¹ y R² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por: hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₂₋₇, dihidroxialcoxi C₃₋₇, carboxialcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilalcoxi C₁₋₇, carboxialquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilalquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-ilalcoxi C₁₋₇, piridinilalcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHSO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógenoalquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y
- 15 R² puede elegirse además entre el grupo formado por carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo y -CONR¹¹R¹²;
- 20 R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- 25 R⁷ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxialquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilalquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-ilalquilo C₁₋₇, fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ y halógeno; (heteroarilo sin sustituir)-alquilo C₁₋₇ y heteroarilalquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo está sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ y halógeno;
- 30 R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ y halógeno;
- 35 R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ o halógeno; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina o de piperidina;
- 40 R¹¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- 45 R¹² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxialquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilalquilo C₁₋₇, fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógenoalquilo C₁₋₇ y halógeno;
- 50 uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, nitro y alcoxi C₁₋₇ o está ausente en el caso de que uno de A o B sea N o N⁺-O⁻ y
- 55 el otro de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalcoxi C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, en el que el resto cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C₁₋₇-carbonilo; carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxialcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilalquilo C₁₋₇, carboxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilalcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-ilalcoxi C₁₋₇, triazolilalcoxi C₁₋₇, alquilsulfoniloxi C₁₋₇,

(alquilsulfonyl C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇,

hidroxi-alcoxi C₂₋₇, dihidroxi-alcoxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵, amino-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y 1H-tetrazol-5-ilo;

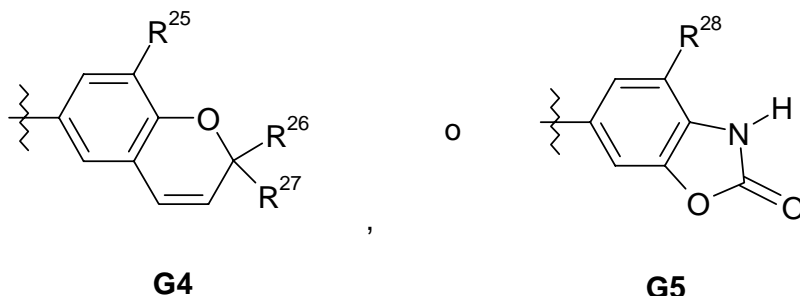
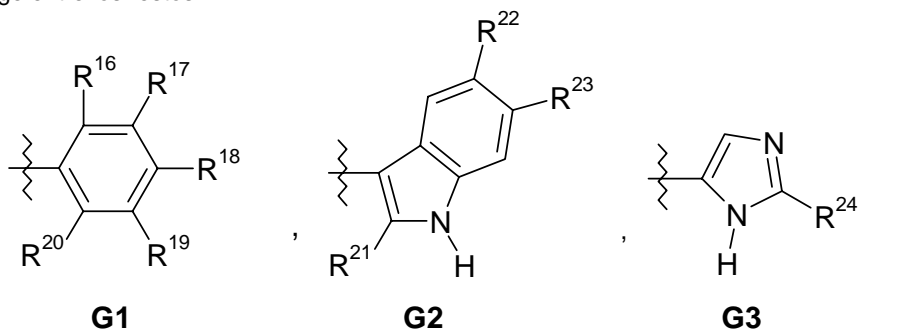
5 R¹³ y R¹⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;

10 n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

con la condición de que se excluyan los benzooxazoles y benzotiazoles, en los que R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

G se elige entre los restos:



15 en los que

R¹⁶ es hidrógeno o halógeno;

20 R¹⁷ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, -NR²⁹R³⁰, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

R²⁹ y R³⁰ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

25 R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxi, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, -CO₂R³¹, -NR³²R³³, -SOR³⁴, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

30 R³¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³² y R³³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁴ es alquilo C₁₋₇;

35 R¹⁹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, -O-tetrahidropirano, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

R²⁰ es hidrógeno o halógeno;

- R²¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 5 R²² y R²³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y nitro;
- R²⁴ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;
- 10 R²⁵ es alcoxi C₁₋₇;
- R²⁶ y R²⁷ con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇;
- R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;
- 15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos preferidos de la fórmula I según la presente invención aquellos, en los que X es O.

- 20 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que A es CR³ y B es CR⁴ y en los que uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, nitro y alcoxi C₁₋₇ y el otro de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, en el que el resto cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C₁₋₇-carbonilo; carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, triazolil-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, (alquilsulfonil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alcoxi C₂₋₇, dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵, amino-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente.

- 30 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que A es CR³ y B es CR⁴ y en los que uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, nitro y alcoxi C₁₋₇ y el otro de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alcoxi C₂₋₇, dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵ y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente.

- 35 Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I de la presente invención es el formado por aquellos, en los que A es CR³, B es CR⁴, R³ es hidrógeno y R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, en el que el resto cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, triazolil-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, (alquilsulfonil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alcoxi C₂₋₇, dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵, amino-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, C₁₋₇-alquilaminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente.

- 45 Dentro de este grupo son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R⁴ es carboxi-alcoxi C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇. Son también preferidos aquellos compuestos, en los que R⁴ es -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, siendo especialmente preferidos los compuestos, en los que R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno. n es con preferencia el número 1. Son también preferidos los compuestos, en los que R⁴ se elige entre el grupo formado por dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, carboxi, ciano-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y (alquil C₁₋₇)-aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇.

- 50 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I según la presente invención es el formado por aquellos, en los que R⁴ es hidrógeno y R³ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alcoxi C₂₋₇, dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵ y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente.

Dentro de este grupo son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R³ es carboxi o alcoxi C₁₋₇-carbonilo.

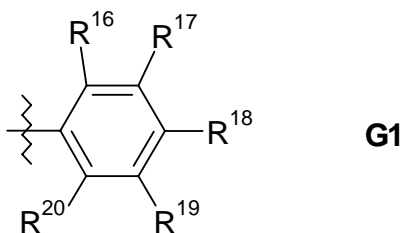
- 60 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R³ y R⁴ son hidrógeno, con la condición de que se excluyan los benzooxazoles y benzotiazoles, en los que R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

- Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I según la presente invención es el formado por aquellos, en los que A es N, B es CR⁴ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, en el que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, triazolil-alcoxi C₁₋₇, C₁₋₇-alquilsulfonilo, (alquilsulfonil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₂₋₇, dihidroxil-alcoxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵, amino-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente.
- 5
- 10 Son especialmente preferidos los compuestos de la presente invención, en los que A es N y B es CH.
- Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que A es N, B es CR⁴ y en la que R¹ y R² son hidrógeno.
- 15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que
- R¹ se elige entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₂₋₇, dihidroxil-alcoxi C₃₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHSO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y en los que de R⁵ a R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente, y
- 20
- R² es hidrógeno.
- 25
- Dentro de este grupo son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, dihidroxil-alcoxi C₃₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHSO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y en los que de R⁵ a R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente, siendo más preferidos los compuestos, en los que R¹ es -NR⁵R⁶ o -NHCOR⁷ y en los que de R⁵ a R⁷ tienen los significados definidos anteriormente.
- 30
- Son especialmente preferidos los compuestos, en los que R¹ es -NR⁵R⁶ y R⁵ y R⁶ son hidrógeno o los compuestos, en los que R¹ es -NHCOR⁷ y R⁷ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇ y heteroarilo sin sustituir, con preferencia pirimidinilo o piridilo.
- 35
- Son también preferidos los compuestos, en los que R¹ es NHSO₂R⁸ y R⁸ es alquilo C₁₋₇ o imidazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno.
- 40
- Son también preferidos los compuestos, en los que R¹ es -SO₂NR⁹R¹⁰ y R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo C₁₋₇ o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina o de piperidina.
- 45
- Es también un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I según la presente invención el formado por aquellos, en los que
- R¹ es hidrógeno y
- 50
- R² se elige entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₂₋₇, dihidroxil-alcoxi C₃₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHSO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, -CONR¹¹R¹², 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y en los que de R⁵ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente.
- 55
- Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R² se elige entre el grupo formado por halógeno, nitro, alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, -CONR¹¹R¹²; y en la que de R⁵ a R⁷, R¹¹ y R¹² tienen los significados definidos antes, siendo más preferidos los compuestos, en los que R² es -NHCOR⁷ y R⁷ tiene el significado definido antes.
- 60

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es $-NHCOR^7$ y R^7 se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , heteroarilo sin sustituir, con preferencia el pirimidinilo y (heteroaril sin sustituir)-alquilo C_{1-7} , con preferencia tetrazolil-alquilo C_{1-7} .

5 Son también preferidos los compuestos, en los que R^2 es carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo o $-CONR^{11}R^{12}$ y R^{11} y R^{12} tienen los significados definidos anteriormente. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es $-CONR^{11}R^{12}$, R^{11} es hidrógeno y R^{12} se elige entre el grupo formado por hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} y heteroarilo sin sustituir, con preferencia el piridilo.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que G es



10 y en la que

R^{16} es hidrógeno o halógeno;

15 R^{17} se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alquenioloxi C_{2-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , $-NR^{29}R^{30}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;

R^{29} y R^{30} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

20 R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxil, alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, $-CO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-SOR^{34}$, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;

25 R^{31} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{32} y R^{33} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{34} es alquilo C_{1-7} ;

30 R^{19} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, alcoxi C_{1-7} , alquenioloxi C_{2-7} , $-O$ -tetrahidropirranilo, cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ; y

35 R^{20} es hidrógeno o halógeno. Dentro de este grupo son preferidos aquellos compuestos, en los que R^{17} es alcoxi C_{1-7} o halógeno-alcoxi C_{1-7} .

R^{17} es con mayor preferencia etoxi, isopropiloxi o isobutiloxi.

40 Son preferidos además los compuestos, en los que R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxil, alcoxi C_{1-7} , halógeno, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, $-NR^{32}R^{33}$ y $-SOR^{34}$ y R^{32} y R^{33} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} y R^{34} es alquilo C_{1-7} .

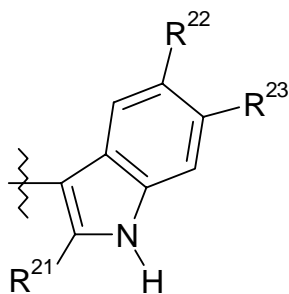
R^{18} se elige con mayor preferencia entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, pirrolilo, triazolilo y $-NR^{32}R^{33}$, en el que R^{32} y R^{33} son hidrógeno.

45 R^{16} es con preferencia hidrógeno.

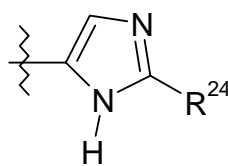
R^{19} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, alcoxi C_{1-7} , alquenioloxi C_{2-7} , $-O$ -tetrahidropirranilo, cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} . R^{19} es con mayor preferencia hidrógeno o alcoxi C_{1-7} y R^{19} es con preferencia especial etoxi o isopropiloxi.

50 R^{20} es con preferencia hidrógeno.

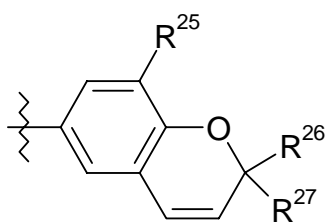
Son también preferidos los compuestos de la presente invención, en los que G se elige entre



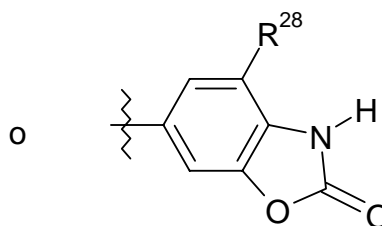
G2



G3



G4



G5

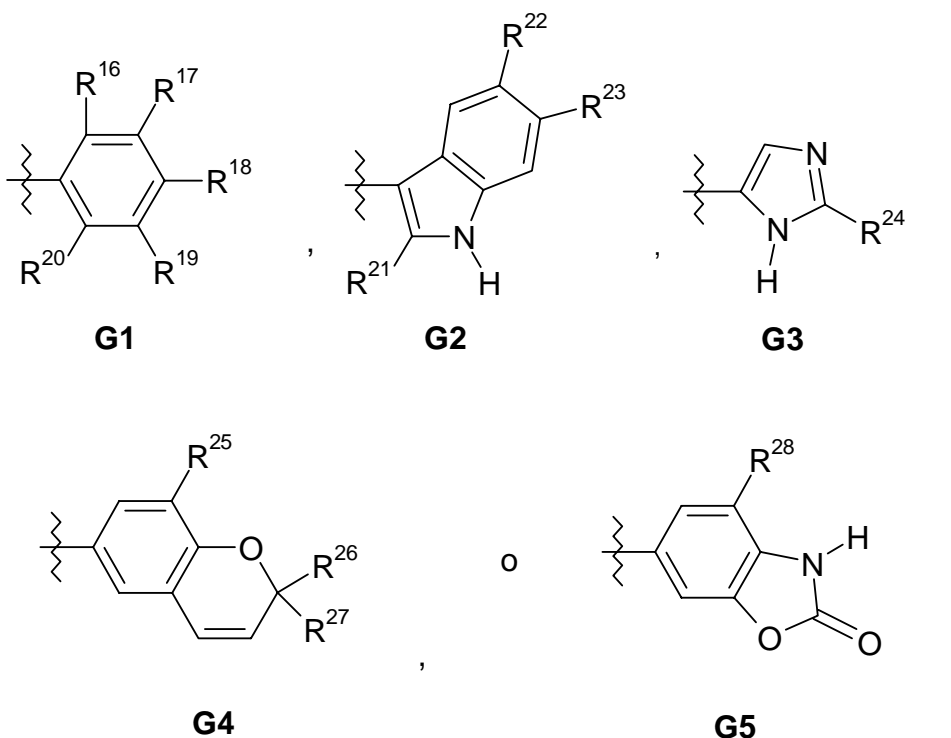
y en los que

- 5 R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{22} y R^{23} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y nitro;
- 10 R^{24} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
- R^{25} es alcoxi C_{1-7} ;
- R^{26} y R^{27} con independencia entre sí son alquilo C_{1-7} ; y
- 15 R^{28} es alcoxi C_{1-7} .

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que

- 20 X es S u O;
- A es CR^{3y} B es CR^4 , o
A es N o N^+-O^- y B es CR^4 o
B es N o N^+-O^- y A es CR^3 ;
- 25 R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por: hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-7} , hidroxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxi-alcoxi C_{2-7} , dihidroxi-alcoxi C_{3-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , piridinil-alcoxi C_{1-7} , $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHSO_2R^8$, $-SO_2NR^9R^{10}$, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} ; y
- 30 R^2 puede elegirse además entre el grupo formado por carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo y $-CONR^{11}R^{12}$;
- 35 R^5 y R^6 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxi-alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^7 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alquilo C_{1-7} , fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por

- 5 alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno; (heteroarilo sin sustituir)-alquilo C₁₋₇ y heteroaril-alquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo está sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno;
- 10 R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;
- 15 R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina o de piperidina;
- 20 R¹¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- 25 R¹² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno;
- 30 uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, nitro y alcoxi C₁₋₇ o está ausente en el caso de que uno de A o B sea N o N⁺-O⁻ y el otro de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₂₋₇, dihidroxialcoxi C₃₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵ y 1H-tetrazol-5-ilo;
- 35 R¹³ y R¹⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- 40 R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;
- n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;
- G se elige entre los restos
- con la condición de que se excluyan los benzooxazoles y benzotiazoles, en los que R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;



en los que

- 5 R^{16} es hidrógeno o halógeno;
- R^{17} se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alqueniloxi C_{2-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , $-NR^{29}R^{30}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;
- 10 R^{29} y R^{30} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno, pirrolilo, $-CO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-SOR^{34}$; fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
- 15 R^{31} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{32} y R^{33} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- 20 R^{34} es alquilo C_{1-7} ;
- R^{19} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, alcoxi C_{1-7} , alqueniloxi C_{2-7} , $-O$ -tetrahidropirano, cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;
- 25 R^{20} es hidrógeno o halógeno;
- R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- 30 R^{22} y R^{23} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y nitro;
- R^{24} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
- 35 R^{25} es alcoxi C_{1-7} ;
- R^{26} y R^{27} con independencia entre sí son alquilo C_{1-7} ;

R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención los siguientes:

- 10 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-2-metoxi-acetamida,
 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-succinámico,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico,
 15 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-2-piridin-3-il-acetamida,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfó-
 nico,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-metanosulfonamida,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina,
 20 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 25 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-metoxi-acetamida,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo,
 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico,
 30 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico,
 N²-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-metoxi-acetamida,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo,
 35 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 40 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo,
 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 45 piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 50 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
 ({2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo,
 ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo,
 ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo,
 ácido ({2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético,
 55 ácido ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético,
 ácido ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-yodo-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-yodo-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-yodo-benzooxazol-2-il]-amina,
 60 (7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,

2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 5 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
 10 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 15 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 [1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]- (4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 20 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]- (4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 25 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]- (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 30 [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 4-etoxi-6-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona,
 [rac]-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 35 [1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 2-etoxi-4-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 40 [1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo,
 45 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo,
 ácido {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 50 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (7-fenil-benzooxazol-2-il)-amina,
 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo,
 55 ácido {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético,
 (5-aminometil-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo,
 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo,
 60 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,

[rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 5 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo,
 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo,
 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 10 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo,
 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo,
 ácido 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico,
 ácido 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico,
 15 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-acetamida,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonamida de etilo,
 (S)-N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-2-hidroxi-propionamida,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il]-amina,
 20 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonámico,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 25 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 30 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 35 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-metoxi-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[5-metoxi-benzooxazol-2-il]-amina,
 40 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 45 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 50 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo,
 N-tert-butil-2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo,
 55 N-tert-butil-2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 {2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo,
 N-tert-butil-2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo,
 N-tert-butil-2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 60 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,

[rac]-3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-etanol,
 2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-etanol,
 5 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-metanol,
 [5-(2-amino-etoxi)-benzooxazol-2-il]-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 10 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ol,
 3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 3-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 15 2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-etanol,
 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-etanol,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 20 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 metanosulfonato de 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il,
 metanosulfonato de 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 metanosulfonato de 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 25 metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 30 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 35 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 40 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 45 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-oxazol[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 {2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazol[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 50 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son especialmente preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I de la presente invención:

N^2 -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina,
 55 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-succinámico,
 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 60 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazol[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazol[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(7-fenil-benzooxazol-2-il)-amina,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 5 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo,
 10 N-tert-butil-2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 [rac]-3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 15 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-etanol,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 20 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 25 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico

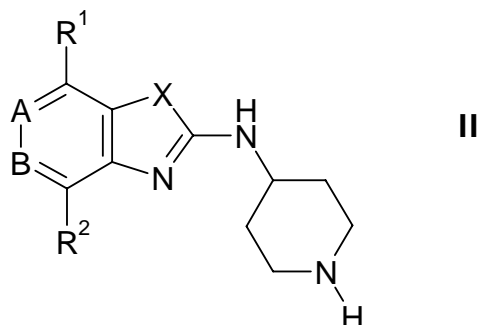
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen a título individual formas de ejecución preferidas de la presente invención.

35 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quirales). La invención abarca todas estas formas.

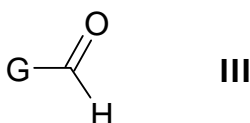
40 Se observará que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados, que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definida antes, dicho proceso consiste en:
 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

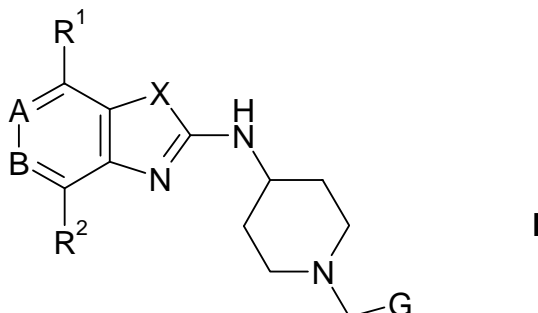


45

en la que A, B, X, R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, con un aldehído de la fórmula



en la que G tiene el significado ya definido antes, empleando un agente reductor para obtener un compuesto de la fórmula



5 y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I ya definida anteriormente, cuando se obtienen con arreglo al procedimiento recién descrito.

10 Los agentes reductores idóneos se elige con preferencia entre el grupo formado por un complejo de piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ y NaCNBH₃. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones ácidas (p.ej. ácido acético, ácido fórmico), empleando un ácido de Lewis (p.ej. Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) o en un tampón, p.ej. en presencia de ácido acético y una amina terciaria, por ejemplo la N-etil-diisopropilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo el diclorometano, dicloroetano, etanol o isopropanol (o mezclas de los mismos) a temperatura ambiente o más elevada, aplicando un calentamiento convencional o un calentamiento por irradiación de microondas.

15 Está contemplada también en la presente invención la conversión de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ o R² o R³ o R⁴ significa un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo carboxi, en un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ o R² o R³ o R⁴ significa un grupo del tipo -NHCOR⁷ o -NHSO₂R⁸, -(CH₂)_nNHCOR¹⁵, -1H-tetrazol-5-ilo, -CH₂NH₂, -NH₂, -CONR¹¹R¹².

20 Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del subtipo 5 de la SST.

25 Las "enfermedades asociadas con la modulación de receptores del subtipo 5 de la SST" son enfermedades tales como la diabetes mellitus, en particular la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos en la tolerancia de la glucosa, las complicaciones diabéticas micro- y macrovasculares, la diabetes mellitus de postrasplanteamiento en pacientes que sufren la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes gestacional, la obesidad, la enfermedad del intestino inflamatorio, por ejemplo la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, la mala absorción, las enfermedades autoinmunes, por ejemplo la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos cutáneos y las inmunodeficiencias. Las complicaciones diabéticas microvasculares incluyen la nefropatía diabética y la retinopatía diabética, mientras que las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes conducen a un riesgo creciente de infarto de miocardio, apoplejía y amputaciones de las extremidades.

30 Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus, en particular de la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos de glucosa en ayunas o trastornos en la tolerancia de la glucosa.

35 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

40 La invención se refiere además a compuestos definidos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del subtipo 5 de la SST.

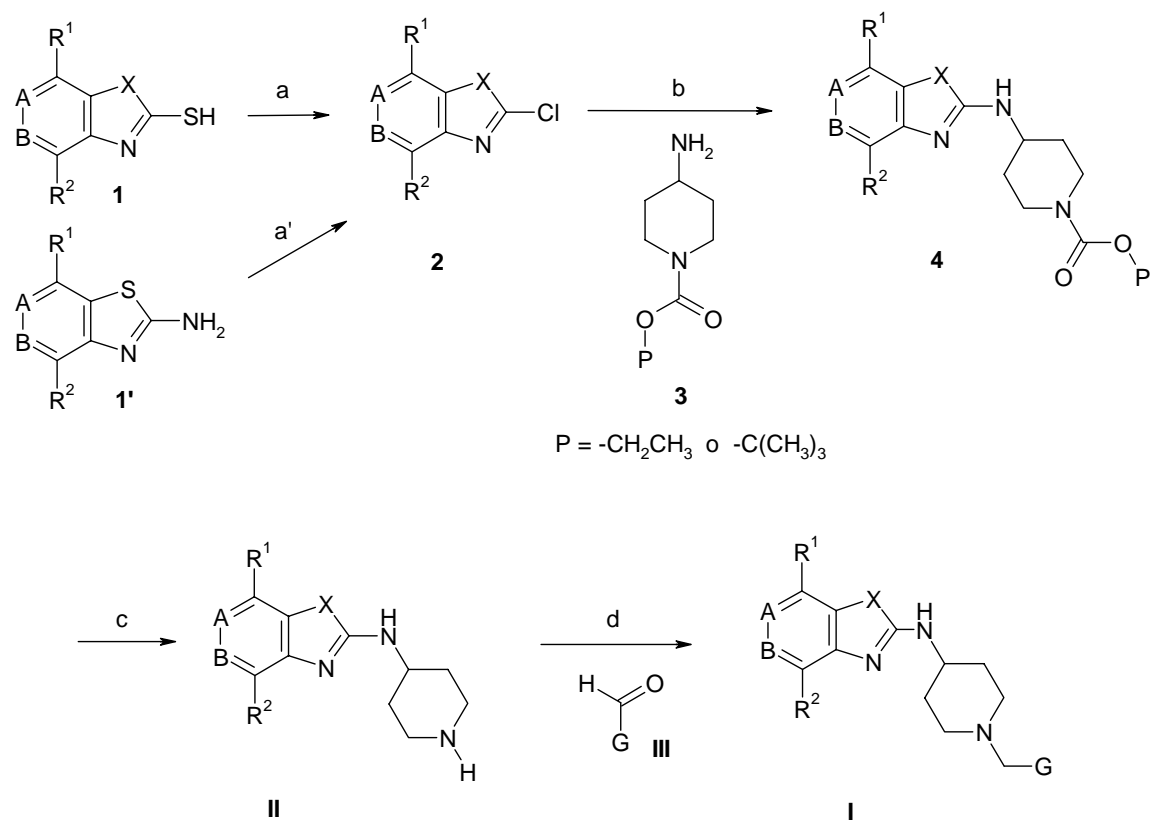
45

Además, la invención se refiere al uso de los compuestos definidos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del subtipo 5 de la SST.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se indican seguidamente, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones de reacción apropiadas para las reacciones concretas son ya conocidas de los expertos en la materia. Los materiales de partida son productos comerciales, o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de la técnica.

10 La síntesis de compuestos de la fórmula general I, en particular de los compuestos de las fórmulas de I-a a I-m, se describe en los esquemas de 1 a 6.

Esquema 1



15 Los clorotiazoles o oxazoles **2** (esquema 1), opcionalmente sustituidos en el resto arilo o heteroarilo unido al heterociclo azol (A, B son N, N⁺-O⁻, CR³ o CR⁴ ya definidos antes) ya son conocidos y pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o pueden obtenerse i) a partir del tiol **1**, compuesto previo de síntesis, por

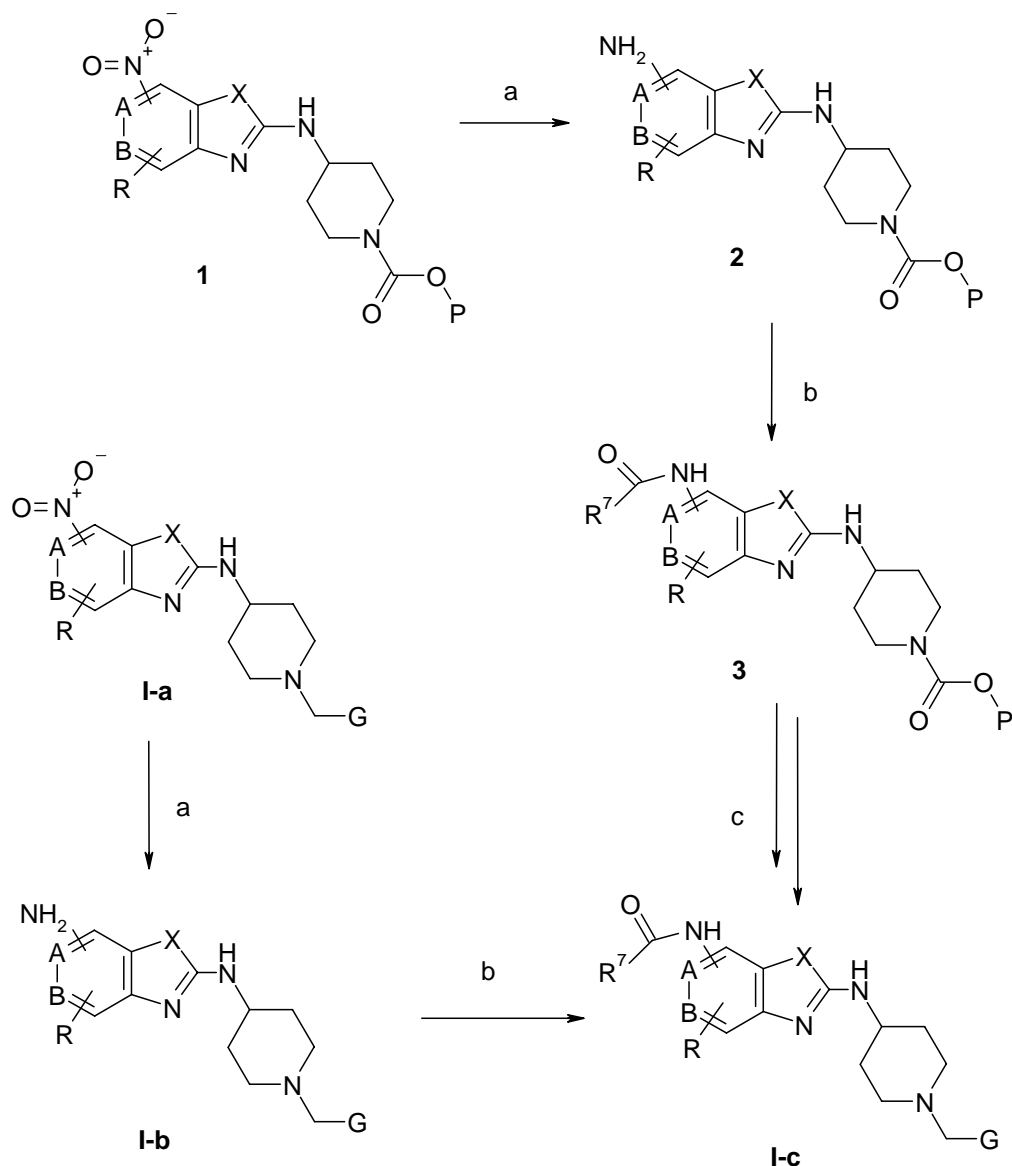
20 tratamiento con cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de N,N-dimetilformamida a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes (método preferido para la obtención de cloro-oxazoles) o por tratamiento con cloruro de sulfuro con preferencia a temperatura ambiente [tal como se describe en US 2469697 (1949, Eastman Kodak Co.)] (método para la obtención de cloro-tiazoles) (paso a) o ii) por tratamiento de 2-amino-tiazoles **1'** con nitrito de tert-butilo y cloruro de cobre (II) en un disolvente del tipo MeCN a temperaturas en torno a 65 °C (paso a'). Los cloro-tiazoles u oxazoles **2** (esquema

25 1) reaccionan con un derivado de amino-piperidina debidamente protegido **3** en presencia de una base del tipo N-etil-diisopropilamina y opcionalmente un disolvente adicional, por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, con preferencia a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes, obteniéndose los amino-azoles **4** (paso b). Después se elimina el grupo protector presente en los compuestos **4**

30 utilizando como reactivo p.ej. el bromuro de hidrógeno acuoso del 48%, con preferencia a temperaturas elevadas para eliminar el carbamato de etilo o utilizando el ácido trifluoroacético en un disolvente del tipo diclorometano, con preferencia a temperatura ambiente, para eliminar el grupo protector BOC (paso c). Después se hacen reaccionar las aminas secundarias **II** con los aldehídos **III** en presencia de un agente reductor del tipo complejo de piridina-BH₃,

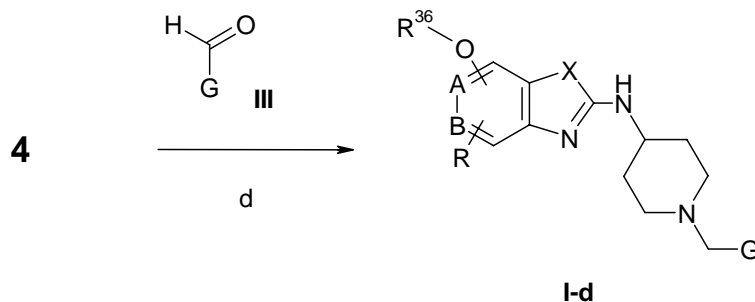
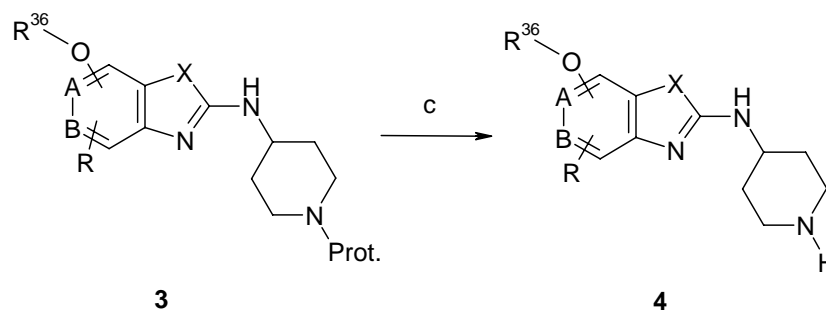
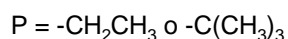
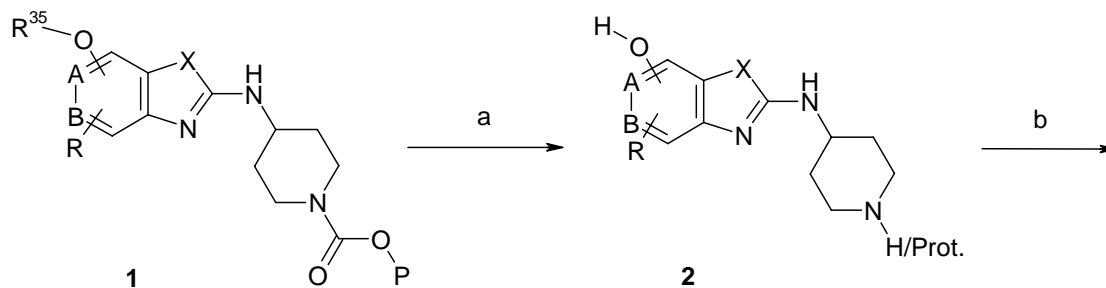
- 5 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o NaCNBH_3 en condiciones ácidas (p.ej. ácido acético, ácido fórmico), utilizando un ácido de Lewis (p.ej. $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, ZnCl_2) o utilizando un tampón, p.ej. en presencia de ácido acético y una amina terciaria del tipo N-etil-diisopropilamina, en un disolvente idóneo, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, etanol o isopropanol (o mezclas de los mismos), a temperatura ambiente o más elevada, aplicando un calentamiento convencional o un calentamiento por irradiación de microondas, de este modo se obtienen los compuestos de la fórmula I (paso d).

Esquema 2



- 10 Los nitro-azoles 1 o I-a (sustituidos en cualquier posición del anillo aromático unido al resto azol, esquema 2) pueden reducirse a los correspondientes derivados amino 2 o I-b ya sea por hidrogenación catalítica, empleando con preferencia un catalizador de platino, si está presente un resto N-bencilo, como ocurre en el caso I-a (paso a). Como alternativa pueden realizarse reducciones químicas con reactivos de hierro, cinc o estaño. Los compuestos amino primarios 2 o I-b pueden reaccionar con varios tipos de ácidos y cloruros de ácido por métodos de adición bien conocidos, obteniéndose las amidas 3 o I-c (paso b). La transformación de las amidas 3 en los compuestos I-c puede efectuarse del modo descrito para la transformación de los compuestos 4 (esquema 1) en los compuestos I. Los compuestos I-c (esquema 2), que contienen un grupo funcional éster en el sustituyente amida $\text{R}^7\text{CONH-}$, pueden utilizarse tal cual o bien pueden opcionalmente saponificarse, p.ej. con hidróxido de litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano/agua, obteniéndose los ácidos libres I-c.
- 15

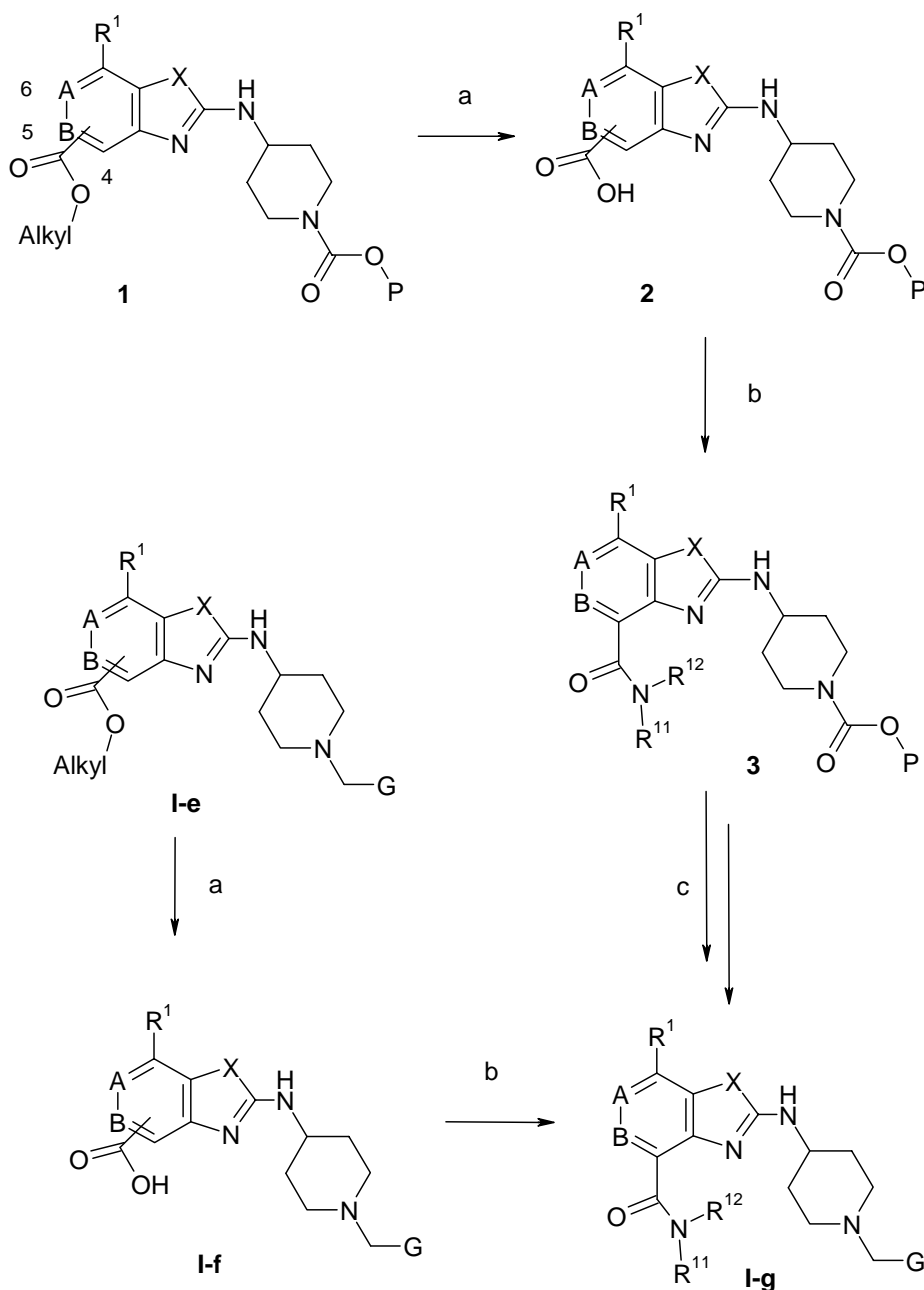
Esquema 3



- 5 Los azoles sustituidos por alcoxi 1 (sustituidos en cualquier posición del anillo aromático unido al resto azol, esquema 3), en los que R^{35} es con preferencia un grupo metilo o bencilo, pueden transformarse en los compuestos fenólicos 2 que llevan un grupo protector sobre el grupo nitrógeno secundario ya sea directamente, p.ej. por hidrogenación catalítica del grupo funcional éter bencilico, ya sea indirectamente por eliminación simultánea de los grupos funcionales metoxi o benciloxi y del grupo protector del nitrógeno y posterior reintroducción del último (paso a). Las condiciones requeridas para la reintroducción de un grupo protector sobre el resto de nitrógeno secundario son, p.ej. el uso de ácido bromhídrico acuoso del 48% a temperaturas elevadas para eliminar el grupo funcional metoxi aromático o el uso del eterato de etilo del trifluoruro de boro y sulfuro de dimetilo en un disolvente del tipo diclorometano, con preferencia a reflujo, para eliminar el grupo funcional éter bencilico aromático. El compuesto intermedio 2, que lleva un grupo protector sobre el grupo funcional nitrógeno secundario, puede reaccionar con haluros, mesilatos, tosilatos o alcoholes idóneos, transformados en cualquier otro grupo saliente idóneo, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o acetona y una base idónea (p.ej. Cs_2CO_3 , K_2CO_3), a temperatura ambiente o más elevada, por una reacción de Mitsunobu con alcoholes activados con una mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o de di-tert-butilo o por reacciones de alquilación similares para obtener los compuestos azol modificados 3 (paso b). Como alternativa, los compuestos intermedios 2 pueden reaccionar con un cloruro de sulfonilo en un disolvente del tipo diclorometano, en presencia de una base del tipo N-etil-diisopropilamina, con preferencia entre 0

5 $^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente, obteniéndose los ésteres sulfonato R^{36}O . Opcionalmente puede modificarse el sustituyente R^{36}O en cualquier etapa de la síntesis. Por eliminación del grupo protector de los compuestos 3 se obtienen los compuestos 4 (paso c). La transformación de los compuestos 4 (esquema 3) en compuestos I-d puede efectuarse de modo muy similar a la transformación de los compuestos II (esquema 1) en los compuestos I. Los compuestos I-d (esquema 3), que contienen un grupo funcional éster en el sustituyente éter R^{36}O , pueden utilizarse tal cual o bien pueden opcionalmente saponificarse, p.ej. utilizando hidróxido de litio en un disolvente del tipo tetrahidrofurano/agua, obteniéndose los ácidos libres I-d.

Esquema 4



10

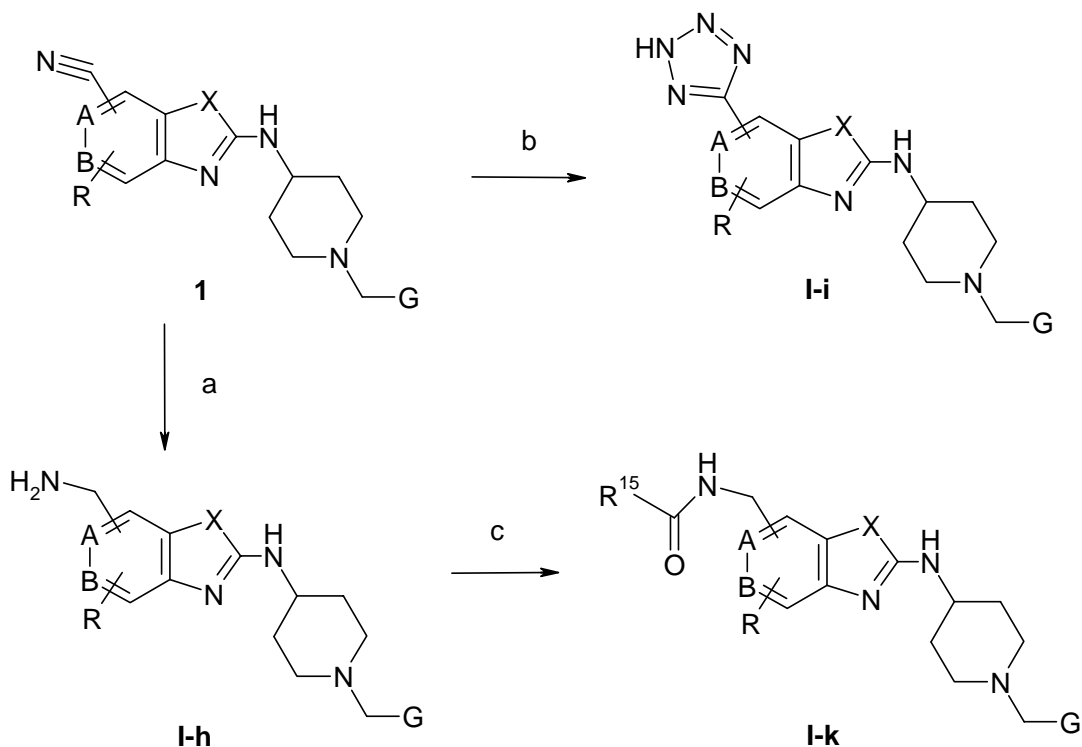
15

Los compuestos 1 o compuestos I-e (esquema 4), que llevan un grupo funcional éster en la posición 4, 5 ó 6 del anillo aromático unido al resto azol, pueden saponificarse, p.ej. empleando hidróxido de litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano/agua, obteniéndose los ácidos libres 2 o I-f (paso a). Después pueden hacerse reaccionar ácidos 2 o I-f, que llevan un grupo funcional carboxi en la posición 4, con varios tipos de aminas por métodos de reacción bien conocidos, obteniéndose las amidas 3 o I-g (paso b).

compuestos I-g puede realizarse de modo similar al descrito para la transformación de los compuestos 4 (esquema 1) en compuestos I. Los compuestos I-g (esquema 4), que llevan un grupo funcional éster en el sustituyente amida $R^{11}R^{12}NCO-$, pueden utilizarse tal cual o bien pueden opcionalmente saponificarse, empleando p.ej. el hidróxido de litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano/agua, de este modo se obtienen los ácidos libres I-g.

5

Esquema 5

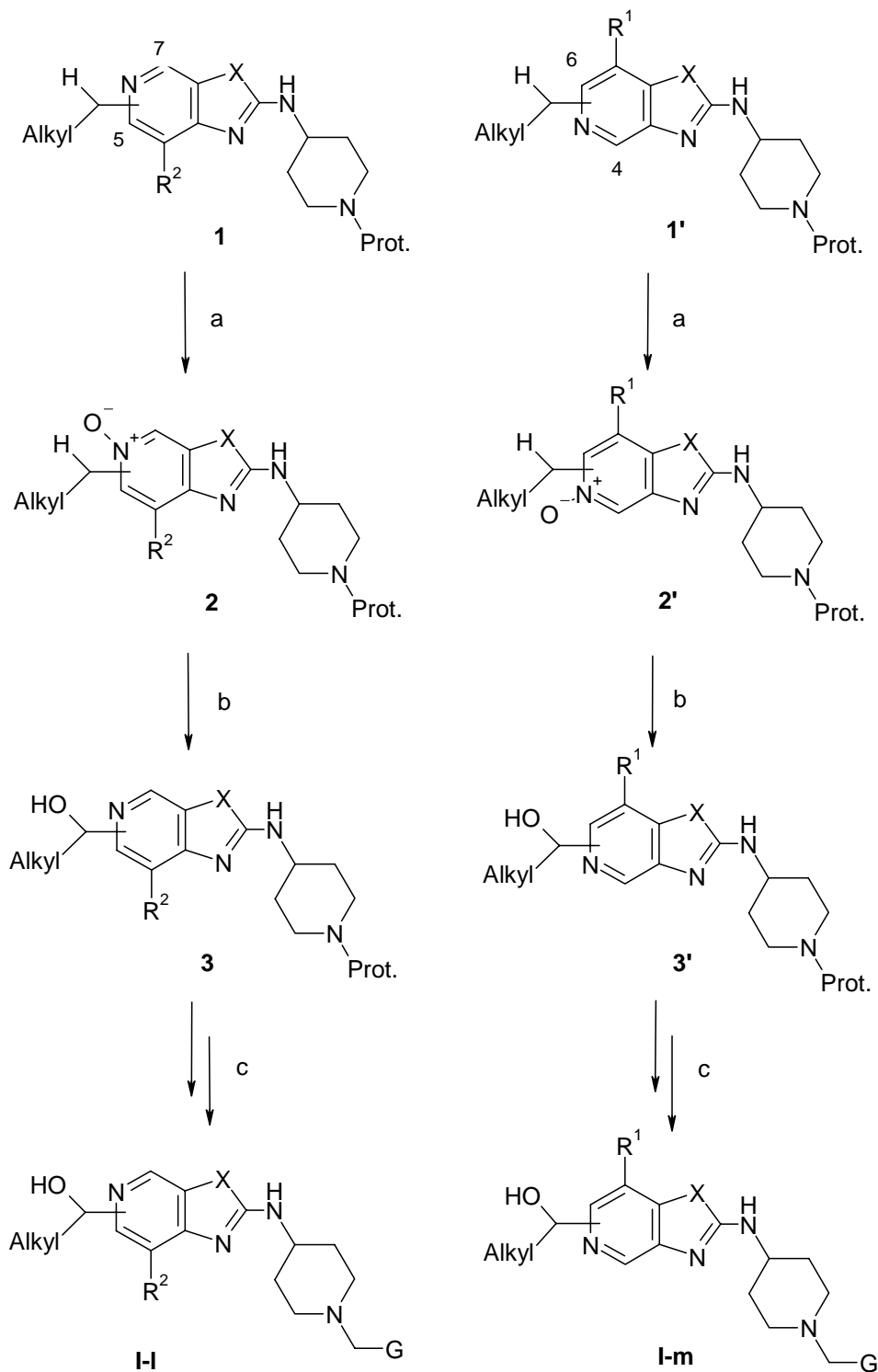


Los nitrilos 1 (que ocupan cualquier posición del anillo aromático unido al resto azol, esquema 5) pueden reducirse a compuestos amino primarios I-h, p.ej. empleando borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano, con preferencia a reflujo (paso a); como alternativa, los nitrilos 1 pueden convertirse en los tetrazoles I-i, p.ej. por tratamiento con azida sódica en presencia de clorhidrato amónico en un disolvente del tipo N,N-dimetil-formamida, a temperatura elevada, aplicando opcionalmente la irradiación de microondas (paso b). Después pueden hacerse reaccionar las aminas I-h con varios tipos de ácidos o de cloruros de ácido por métodos de reacción bien conocidos, obteniéndose las amidas I-k (paso c). Los compuestos I-k (esquema 5), que contienen un grupo funcional éster en el sustituyente amida $R^{15}CONHCH_2$, pueden utilizarse tal cual o pueden saponificarse, p.ej. con hidróxido de litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano/agua, para obtener los ácidos libres I-k.

10

15

Esquema 6



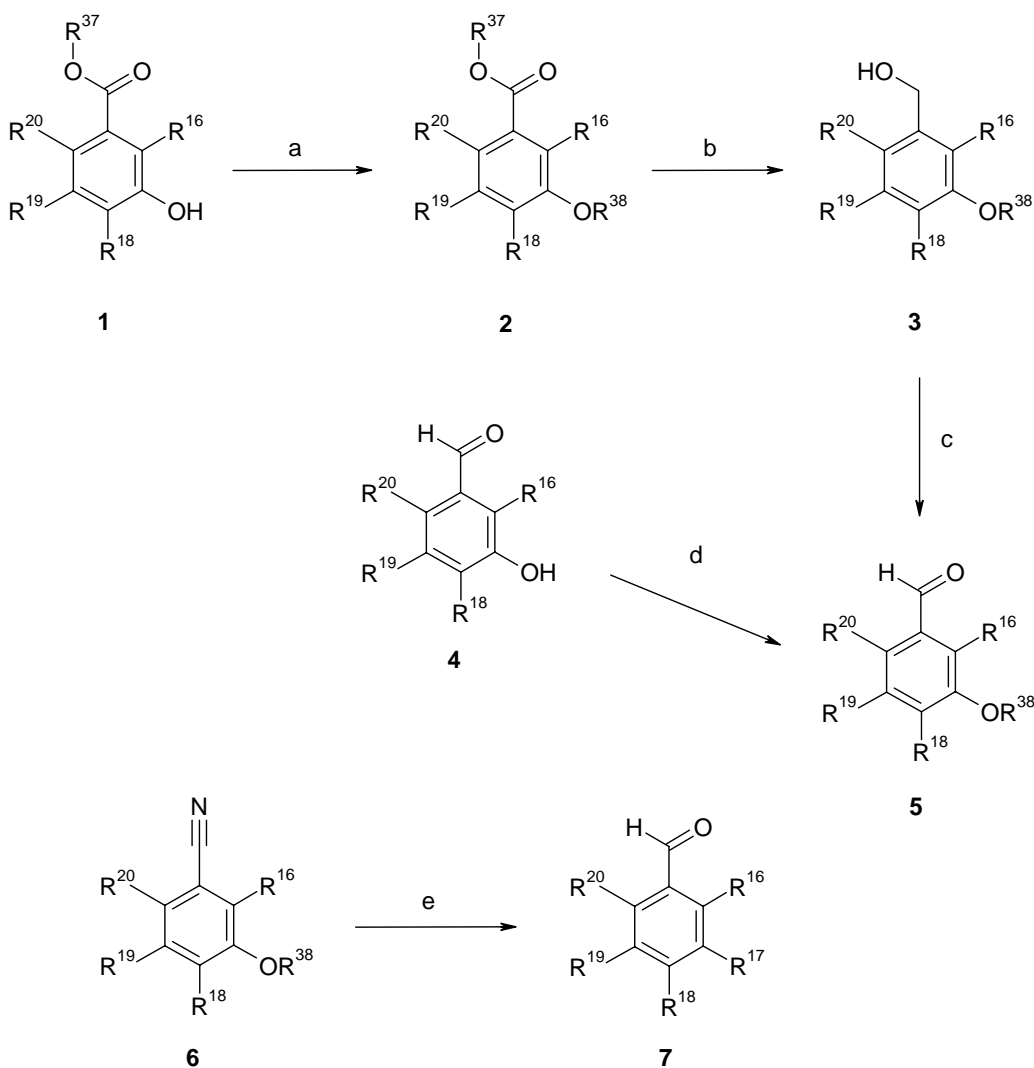
5 Los alquil-piridina-azoles 1, sustituidos en la posición 5 ó 7 del anillo aromático unido al resto azol, o los 1', sustituidos en la posición 4 ó 6 del anillo aromático unido al resto azol (esquema 6), pueden oxidarse para obtener los correspondientes N-óxidos 2 ó 2', p.ej. empleando el peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico o ácido peracético, en disolventes del tipo diclorometano o ácido acético o ácido trifluoracético (paso a). En el caso de que el grupo protector del átomo de nitrógeno secundario se elimine en tales condiciones de reacción, dicho grupo protector podrá reintroducirse después. El tratamiento de los N-óxidos 2 ó 2' con anhídrido trifluoracético o con

anhídrido acético en disolventes del tipo diclorometano y posterior saponificación en condiciones suaves conduce a los alcoholes 3 ó 3' con o sin la pérdida concomitante del grupo protector. Como alternativa se pueden tratar los N-óxidos 2 ó 2' con ClCOOEt en presencia de trietilamina en disolventes del tipo etanol o diclorometano, obteniéndose carbonatos reordenados y después de una saponificación en condiciones suaves los alcoholes 3 ó 3' en una

5 secuencia en la que se evitan las condiciones ácidas (paso b). La transformación de los alcoholes 3 ó 3' en los compuestos I-l o I-m puede realizarse del modo descrito para la transformación de los compuestos 4 (esquema 1) en los compuestos I.

10 La síntesis de los aldehídos de la fórmula III puede efectuarse por ejemplo con arreglo a los procedimientos descritos en el esquema 7.

Esquema 7



15 Los aldehídos de la fórmula general III son productos comerciales o compuestos que pueden derivarse por alquilación de los ésteres o ácidos carboxílicos fenólicos de la fórmula 1 con haluros de alquilo, mesilatos de alquilo, tosilatos de alquilo o alcoholes transformados en cualquier otro grupo saliente idóneo, en un disolvente polar por ejemplo la N,N-dimetilformamida o la acetona y una base idónea (p.ej. Cs₂CO₃, K₂CO₃), a temperatura ambiente o más elevada, por reacción de Mitsunobu con alcoholes activados con una mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o por reacciones de alquilación similares (esquema 7, paso a). Los alcoholes benílicos correspondientes

20 de la fórmula 3 se obtienen por reducción de los ésteres de la fórmula 2 con un agente reductor idóneo (p.ej. hidruro de diisobutilaluminio o con LiAlH₄), en un disolvente del tipo THF (paso b). Después pueden oxidarse estos alcoholes benílicos para obtener los aldehídos de la fórmula 5, empleando como oxidante con preferencia el MnO₂, en diclorometano (paso c). Como alternativa puede efectuarse la introducción de la cadena lateral por alquilación

directa de los benzaldehídos fenólicos de la fórmula 4, obteniéndose directamente los compuestos deseados de la fórmula 5 (paso d). Otra vía bien conocida para la síntesis de los bencilaldehídos de la fórmula 7 consiste en la reducción de los correspondientes benzonitrilos de la fórmula 6 con un agente reductor idóneo, por ejemplo el hidruro de diisobutilaluminio, a temperatura baja, en un disolvente polar no prótico (p.ej. THF) (paso e).

5 Otras síntesis adicionales de aldehídos de la fórmula III se describen en los ejemplos.

10 Tal como se ha descrito anteriormente, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores de la actividad del receptor de somatostatina. Más en particular, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de somatostatina del subtipo 5 (SSTR5).

Los ensayos siguientes se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

15 La línea de células CHO transfectadas de forma estable con un plásmido que codifica al receptor de somatostatina del subtipo 5 humano (GenBank, número de registro: D16827) se obtiene de Euroscreen. Se cultivan las células y se utilizan para los ensayos de fijación y los funcionales.

20 Las membranas de estas células se preparan por tratamiento con ultrasonidos en presencia de inhibidores de proteasa y posterior fraccionamiento por centrifugación. La concentración de proteínas en la preparación de membrana se determina empleando un kit comercial (kit BCA, Pierce, USA). Se almacenan las membranas a -80°C hasta el momento de su utilización. Después de la descongelación se diluyen las membranas en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4, MgCl_2 5 mM y un 0,20 % de BSA (albúmina de suero bovino)) y se someten a homogeneización en un Dounce.

25 Para los estudios de fijación se incuban 0,1 ml de suspensión de membrana, equivalente aprox. a 6×10^{-15} moles de receptor, a temperatura ambiente durante 1 h con 0,05 nM de trazador marcado con I^{125} (11-Tyr-somatostatina-14, Perkin-Elmer) y ya sea los compuestos de ensayo en concentraciones variables, ya sea, para la determinación de la fijación no específica, 0,001 mM de somatostatina-14 no marcada (Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza). Se interrumpe la incubación por filtración a través de un filtro de fibras de vidrio GF/B y lavado con tampón de lavado enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4). Se mide la radiactividad de fijación después de la aplicación de un cóctel de centelleo (Microscint 40) y se expresa en forma de desintegraciones por minuto (dpm).

30 Se determina la concentración de receptor en un ensayo de saturación previo, en el que se incuban cantidades fijas y arbitrarias de membranas en un intervalo de concentraciones del trazador radiomarcado. Esto permite estimar el número total de sitios de fijación específicos por cantidad de proteína (es decir, la B_{max}), por ejemplo entre 1 y 5 pmoles/mg.

35 La concentración del compuesto de ensayo requerido para producir una inhibición semimáxima de la fijación del trazador radiomarcado (IC_{50}) se estima a partir del gráfico de la concentración frente a las dpm. La afinidad de fijación (K_i) se calcula a partir de la IC_{50} aplicando la ecuación de Cheng-Prussoff para los sitios de fijación individuales.

40 Para los ensayos funcionales se incuban 50.000 células en un tampón Krebs-Ringer-HEPES (NaCl 115 mM, KCl 4,7 mM, CaCl_2 2,56 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, MgSO_4 1,2 mM, NaHCO_3 20 mM y HEPES 16 mM, ajustado a pH 7,4) suplementado con IBMX (3-isobutil-1-metil-xantina) 1 mM y un 0,1% de BSA, después se estimulan con forskolina 0,004 mM. Al mismo tiempo que la forskolina se aplican los compuestos a ensayar en concentraciones variables. Después se incuban las células a 37°C durante 20 minutos y un 5% de CO_2 . A continuación se lisan las células y se mide la concentración de cAMP (adenosina-monofosfato cíclico) empleando un kit comercial basado en la fluorescencia siguiendo las instrucciones del fabricante (HitHunter cAMP, DiscoverX).

45 Se determinan la concentración del compuesto ensayado para inducir un efecto semimáximo (es decir, EC_{50}) así como la eficacia comparada con somatostatina-14 0,15 nM a partir de las gráficas de la concentración frente a la fluorescencia (unidades arbitrarias). Para la determinación del antagonismo potencial se aplica la somatostatina-14 0,15 nM junto con los compuestos a ensayar y se deduce la concentración de los compuestos ensayados para invertir de forma semimáxima el efecto de la somatostatina-14 (es decir, la IC_{50}) a partir de los gráficos de la concentración frente a la fluorescencia.

50 Los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i de 0,1 nM a 10 μM , con preferencia valores K_i de 1 nM a 500 nM y con mayor preferencia de 0,1 nM a 100 nM para el receptor de somatostatina del subtipo 5 humano. En la siguiente tabla se recogen los valores medidos para compuestos seleccionados de la presente invención.

	SSTR5, K _i (nM)
Ejemplo 23	6
Ejemplo 71	44
Ejemplo 73	223

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

15 Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

20 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

25 La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 100 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación.

30 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos ilustrativos sirven para describir la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

45 **Ejemplos**

Abreviaturas

50 AcOEt = acetato de etilo, Ar = argón, BuLi = butil-litio, DMF = N,N-dimetilformamida, h = hora(s), DMSO = sulfóxido de dimetilo, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, Hyflo = tierra de infusorios, i.v. = en vacío, LDA = diisopropilamida de litio, min = minuto(s), ml = mililitros, MeCl₂ = diclorometano, POCl₃ = oxiclóruo de fósforo, t.amb. = temperatura ambiente, TFA = ácido trifluoracético, TFAA = anhídrido trifluoracético, THF = tetrahidrofurano.

55 Ejemplo 1

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

A) En atmósfera de Ar se disuelven 0,26 g (1,0 mmoles) de (7-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina y 0,19 g (1,05 eq.) de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído en 2 ml de EtOH; se añaden 0,25 ml (0,19 g = 1,5 eq.) de N-etil-diisopropilamina y 0,11 ml (0,12 g = 2,0 eq.) de ácido acético glacial y después se calienta la mezcla a 50°C durante

2 h. Después de enfriar a t.amb. se añaden 0,16 g (2,5 eq.) de cianoborhidruro sódico y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 50°C durante 1,5 h. Luego se vierte sobre hielo triturado, se ajusta el pH a ~11 con una solución de carbonato sódico y se extrae la mezcla dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,34 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

EM = 427,2 (M+H)⁺.

La (7-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina empleada en 1A] se sintetiza del modo siguiente:

10 B] 2-cloro-7-nitro-benzooxazol

En atmósfera de Ar se disuelven 5,0 g (25,5 mmoles) de 7-nitro-benzooxazol-2-tiol [solicitud intern. PCT (1994), WO 9406782 A1] en 28,5 ml (14 eq.) de cloruro de tionilo a t.amb.; se añaden 0,1 ml de DMF como catalizador y después se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min. Se enfría a 50 °C, se le añaden 100 ml de tolueno y se concentra la mezcla i.v. para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. Se vierte el residuo sobre agua fría, se añade tolueno y se extrae dos veces; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 4,04 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 198,0 (M)⁺, 1 Cl.

20 C] 4-(7-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de Ar se suspenden 3,8 g (19,1 mmoles) de 2-cloro-7-nitro-benzooxazol en 20 ml de MeCl₂ a t.amb.; se añaden con agitación 4,98 ml (3,79 g = 1,5 eq.) de N-etil-diisopropilamina, obteniéndose una solución transparente. Se añaden en pequeñas porciones 4,39 g (1,1 eq.) de 1-tert-butoxicarbonil-4-aminopiperidina y se agita la solución a t. amb. durante 1 h. Luego se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae dos veces con MeCl₂, se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 6,11 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 363,0 (M+H)⁺.

30 D] (7-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina

En atmósfera de Ar se disuelven 5,80 g (16 mmoles) de 4-(7-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 100 ml de MeCl₂; a la solución agitada se le añaden en pequeñas porciones 12,25 ml (18,25 g = 10 eq.) de TFA y se continúa la agitación a t.amb. durante 3 h. Después se concentra con vacío la mezcla reaccionante, se disuelve el residuo en MeCl₂ y agua, se ajusta el pH a ~12 con una solución de hidróxido sódico y se extrae la mezcla dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 3,71 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 262,8 (M)⁺.

Ejemplo 2

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 459,2 (M+H)⁺.

El 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído empleado en 2A] se sintetiza del modo siguiente:

B] tert-butil-(4-fluor-benciloxi)-dimetil-silano

A una solución de (4-fluor-fenilo)-metanol (12,16 g, 96,4 mmoles, 1,0 eq.) en DMF anhidra (50 ml) se le añaden a 0 °C en atmósfera de Ar el imidazol (7,22 g, 106,1 mmoles, 1,1 eq.) y el tert-butil-cloro-dimetil-silano (15,99 g, 106,1 mmoles, 1,1 eq.). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución sat. de carbonato sódico (2 x 100 ml) y cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se purifica por destilación con alto vacío (p.eb. = 32-35 °C a 0,1 mbar), obteniéndose 23,0 g

(99%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H). EM = 183,1 [M-tert-Bu] $^+$.

C] 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluor-fenol

5 A una solución de tert-butil-(4-fluor-benciloxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmoles, 1,0 eq.) en THF anhidro (20 ml) se le añade a -78 °C en atmósfera de Ar una solución de sec-BuLi (17,6 ml, 22,8 mmoles, 1,1 eq., solución 1,3 M en hexano) en 30 min. Entonces se añade lentamente una solución de borato de trimetilo (2,37 ml, 2,20 g, 20,8 mmoles, 1,0 eq.) en THF anhidro (7,5 ml) en 30 min y se retira el baño de enfriamiento. Se añade lentamente una
10 solución de ácido acético conc. (2,78 ml, 1,87 g, 31,2 mmoles, 1,5 eq.), después se añade peróxido de hidrógeno del 35% (2,22 ml, 0,78 g, 22,9 mmoles, 1,1 eq.) y se mantiene la mezcla reaccionante a 0 °C durante 30 min. Se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 4 h más, se extrae con éter de dietilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución de hidróxido sódico del 10 % (2 x 100 ml) y una solución sat. de cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se concentra por evaporación a presión reducida y se
15 purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1), de este modo se obtienen 4,80 g (90%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H). EM = 256,2 [M] $^+$.

D] 2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluor-benceno

20 A una solución de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluor-fenol (4,60 g, 17,9 mmoles, 1,0 eq.) en DMF anhidra (20 ml) se le añade a 0 °C en atmósfera de Ar el imidazol (1,34 g, 19,7 mmoles, 1,1 eq.) y tert-butil-cloro-dimetil-silano (2,97 g, 19,7 mmoles, 1,1 eq.). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (2 x
25 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución sat. de carbonato sódico (2 x 100 ml) y cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 4,50 g (68%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H). EM = 370,2 [M] $^+$.

E] 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluor-fenol

30 A una solución de 2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluor-benceno (23,70 g, 63,9 mmoles, 1,0 eq.) en THF anhidro (130 ml) se le añade en 30 min a -78 °C en atmósfera de Ar una solución de sec-BuLi (54,5 ml, 71,6 mmoles, 1,1 eq., solución 1,3 M en hexano). Entonces se añade lentamente en 30 min una
35 solución de borato de trimetilo (7,13 ml, 6,64 g, 63,9 mmoles, 1,0 eq.) en THF anhidro (30 ml) y se retira el baño de enfriamiento. Se añade lentamente una solución de ácido acético conc. (5,49 ml, 5,76 g, 95,9 mmoles, 1,5 eq.), después se añade el peróxido de hidrógeno del 35 % (6,28 ml, 2,39 g, 70,3 mmoles, 1,1 eq.) y se mantiene la mezcla reaccionante a 0 °C durante 30 min. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h más, se extrae con éter de dietilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución de hidróxido sódico del 10 %
40 (2 x 100 ml) y una solución sat. de cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1), de este modo se obtienen 15,80 g (64%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,93 (br s, 1H), 6,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H). EM = 329,2 [M-tert-Bu] $^+$.

F] tert-butil-(3,5-dietoxi-4-fluor-benciloxi)-dimetil-silano

45 A una solución de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluor-fenol (5,80 g, 15,0 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (60 ml) se le añaden carbonato potásico (4,56 g, 33,0 mmoles, 2,2 eq.) y bromuro de etilo (2,46 ml, 3,60 g, 33,0 mmoles, 2,2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de Ar a 60 °C durante 5 h. Se separa el carbonato potásico por filtración, se concentra la mezcla reaccionante en bruto por evaporación a presión reducida, se extrae el residuo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 100 ml) y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el
50 material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (99:1), de este modo se obtienen 3,10 g (63%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H). EM = 329,3 [MH] $^+$.

G] (3,5-dietoxi-4-fluor-fenilo)-metanol

60 A una solución de tert-butil-(3,5-dietoxi-4-fluor-benciloxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (8 ml) se le añade el Dowex 50W-X8 (0,33 g) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. en atmósfera de Ar durante 22 h. Se separa la resina por filtración y se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a presión reducida,

obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo (0,78 g). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 6,8 Hz, 2H). EM = 214,2 [M] $^+$.

5 H] 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído

10 A una solución de (3,5-dietoxi-4-fluor-fenilo)-metanol (2,30 g, 10,7 mmoles, 1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añade MnO_2 (2,89 g, 33,3 mmoles, 3,1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 21 h y se filtra a tra vés de Hyflo, obteniéndose 1,90 g (83%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 9,75 (s, 1H). EM = 212,1 [M] $^+$.

Ejemplo 3

15 N^2 -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina

En atmósfera de Ar se disuelven 3,40 g (7,4 mmoles) de [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (ejemplo 2]) en 100 ml de THF y después se añaden 100 ml de MeOH; luego se añaden 0,34 g de óxido de platino (IV) (0,2 eq.) y entonces se hidrogena la mezcla a t.amb. y 1 bar de H_2 . Después de 1 h se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite; a continuación se evapora el disolvente i.v. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de $MeCl_2$ / MeOH), obteniéndose 3,02 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 429,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4

25 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-2-metoxi-acetamida

30 Se suspenden 0,40 g (0,94 mmoles) de N^2 -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina (ejemplo 3]) en 10 ml de $MeCl_2$ a t.amb.; luego se añaden 0,24 ml (0,185 g = 1,5 eq.) de N-etil-diisopropilamina, obteniéndose una solución transparente; se añaden por goteo 0,11 ml (0,125 g = 1,2 eq.) de cloruro de metoxiacetilo. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 h, después a 45 °C durante 5 h para completar la conversión. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae dos veces con $MeCl_2$; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de $MeCl_2$ / MeOH), obteniéndose 0,11 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 501,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5

40 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-succinámico

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4]) se hacen reaccionar 0,54 g (1,0 mmoles) del N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-succinamato de metilo en bruto (obtenido a partir de la N^2 -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina (ejemplo 3]) y cloruro de 3-carbometoxipropionilo con 1,0 ml de LiOH / agua (1,0 molar) en 15 ml de THF / MeOH (2:1) de 0 °C a t.amb. Después de 5 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado, se ajusta el pH a ~7,0 con HCl acuoso (1N) y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con $MeCl_2$; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de $MeCl_2$ / MeOH), obteniéndose 0,135 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

50 EM = 527,1 (M-H) $^-$.

Ejemplo 6

55 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico

60 En atmósfera de Ar se suspenden a t.amb. 0,40 g (0,94 mmoles) de la N^2 -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina (ejemplo 3]) en 10 ml de $MeCl_2$; a continuación se añaden 0,116 g (1,0 eq.) de ácido pirimidina-5-carboxílico, 0,219 g (1,20 eq.) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etil-carbodiimida y 0,151 g (1,30 eq.) de N,N-dimetil-4-aminopiridina. La mezcla reaccionante se convierte en una solución transparente después de agitar a t.amb. durante 1 h. Después de 16 h se concentra la solución i.v. y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de $MeCl_2$ / MeOH), obteniéndose 0,115 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 535,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

- 5 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-2-piridin-3-il-acetamida
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6] se hace reaccionar la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina (ejemplo 3)] con el ácido piridin-3-il-acético, clorhidrato de la N-(3-dimetil-amino-propilo)-N'-etil-carbodiimida y N,N-dimetil-4-aminopiridina en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.
- 10 EM = 548,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

- 15 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico
A t.amb. y en atmósfera de Ar se suspenden 0,40 g (0,94 mmoles) de la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina (ejemplo 3)] en 10 ml de MeCl₂; a continuación se añaden 0,24 ml (1,85 g = 1,5 eq.) de N-etil-diisopropilamina, obteniéndose una solución transparente; se añaden en pequeñas porciones 0,20 g (1,2 eq.) de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo y se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h; después se agita a 45 °C
20 durante 5 h para completar la conversión. Entonces se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,14 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.
- 25 EM = 573,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

- 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-metanosulfonamida
- 30 A 0°C y en atmósfera de Ar se disuelven 0,26 g (0,61 mmoles) de la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina (ejemplo 3)] y 0,05 ml (0,053 g = 1,1 eq.) de piridina en 5 ml de MeCl₂; entonces se añaden lentamente 0,05 ml (0,07 g = 1,0 eq.) de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 h, se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía
35 (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,033 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.
- EM = 507,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

- 40 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina
A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 10F)] con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianobor-hidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
- 45 EM = 547,3 (M+H)⁺.

- 50 La piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina empleada en 10A] se sintetiza del modo siguiente:

B] cloruro de 2-hidroxi-3-nitro-bencenosulfonilo

- 55 Se suspenden 2,30 g (14,9 mmoles) del 2-amino-6-nitro-fenol [solicitud intern. PCT WO 9611917 A1] en 7,8 ml de HCl acuoso (37%) y 3,2 ml de ácido acético y se enfría la mezcla a -5 °C; seguidamente se añade por goteo una solución de 1,13 g (1,1 eq.) de nitrito sódico en 1,8 ml de agua. Después de agitar la mezcla reaccionante a 0 °C durante 45 min, se vierte por goteo a 0°C sobre una solución saturada de dióxido de azufre en ácido acético, que contiene 0,46 g (0,3 eq.) de cloruro de cobre (I). A continuación se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. 1 hora más tarde se vierte la mezcla sobre hielo triturado y se extrae tres veces con AcOEt; se lavan las fases orgánicas
60 en agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,81 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón.
- EM = 237,0 (M)⁺, 1 Cl.

C] 2-nitro-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol

5 Se disuelven 2,80 g (11,8 mmoles) de cloruro de 2-hidroxi-3-nitro-bencenosulfonilo y 6,13 ml (4,66 g = 35 mmoles) de N-etil-diisopropilamina en 56 ml de MeCl₂ y se enfría la mezcla a 0 °C; se añaden por goteo con agitación 2,34 ml (2,01 g = 2,4 eq.) de pirrolidina y se calienta a t.amb. Después de 1 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado, se acidifica con HCl acuoso (1N) y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / MeCl₂), obteniéndose 2,33 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

10 EM = 271,1 (M-H)⁻.

D] 2-amino-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol

15 En atmósfera de Ar se disuelven 2,30 g (8,5 mmoles) del 2-nitro-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol en 100 ml de THF; se añaden 0,20 g de Pd al 10 % sobre carbón activo y entonces se hidrogena la mezcla a t.amb. y 1 bar de H₂. Después de 2 h se filtra a través de Dicalite; a continuación se evapora el disolvente i.v. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / EtOAc), obteniéndose 1,60 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

20 EM = 243,0 (M+H)⁺.

E] 7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-tiol

25 Se disuelven 1,55 g (6,4 mmoles) del 2-amino-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol en 25 ml de MeOH, se añaden 1,15 g (1,1 eq.) de etil-xantogenato potásico y se calienta la mezcla a reflujo durante 7 h; se enfría a t.amb., se elimina el disolvente por evaporación i.v. Se disuelve el residuo en agua, se acidifica con HCl acuoso (1N) y a continuación precipita el producto. Por filtración, lavado con agua y secado con P₂O₅ se obtienen 1,68 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

30 EM = 284,1 (M)⁺.

F] piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina

35 De modo similar a los procedimientos descritos en los ejemplos 1B-D] se hace reaccionar el 7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-tiol con cloruro de tionilo, obteniéndose el 2-cloro-7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol, que se condensa con el 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el 4-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. La posterior eliminación del Boc permite obtener el compuesto epigrafiado, que se obtiene en forma de sólido incoloro.

40 EM = 351,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 10F]) con el 3,5-dietoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F]), por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF empleando como base el K₂CO₃, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

50 EM = 529,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 12[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 10F]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

60 EM = 515,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina

- 5 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 10F]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM = 594,3 (M+H)⁺.

- 10 Se sintetiza el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído empleado en 13A] del modo siguiente:

B] 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoato de etilo

- 15 A una solución del 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (3,0 g, 11,84 mmoles, 1,0 eq.; obtenido del modo descrito en Helv. Chim. Acta 60, 3025-3034, 1977) en heptano (10 ml) y ácido acético conc. (0,2 ml) se le añade el 2,5-dimetoxi-tetrahydro-furano (1,88 g, 14,21 mmoles, 1,2 eq.). Después de calentar a reflujo durante 5 h se conecta un aparato Dean-Stark y se calienta la mezcla reaccionante durante un período adicional de 5 h. Por filtración de la mezcla reaccionante en bruto y cristalización a 0 °C en heptano se obtienen 2,94 g (82%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ = 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 4H),
20 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,08 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,22 (s, 2H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO): δ = 14,11, 14,35, 61,06, 64,57, 106,87, 107,64, 122,61, 123,33, 129,29, 153,75, 165,06. EM = 303,4 [M+H]⁺.

C] 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído

- 25 A una solución de 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoato de etilo (1,51 g, 4,98 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno (5 ml) se le añade lentamente durante un período de tiempo de 15 min con ligero enfriamiento a 20 °C una solución de hidruro de diisobutilaluminio (8,9 ml, 12,45 mmoles, 2,5 eq.; solución al 20 % en tolueno). Después de 1 h se elimina el exceso de hidruro por adición cuidadosa de agua (10 ml) y una solución al 28 % de hidróxido sódico (2 ml). Se agita la mezcla durante 30 min y se filtra la fase orgánica a través de Hyflo. Se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de cloruro sódico (2 x 50 ml) y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 1,30 g (100%) del (3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-fenilo)-metanol. Se disuelve el alcohol en bruto (1,30 g, 4,98 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno (20 ml) y se añade el MnO₂ (7,79 g, 89,5 mmoles, 18,0 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 7 h, después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo y se concentra, obteniéndose 1,15 g (rendimiento 89 %) del compuesto epigrafiado.
30 35 RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ = 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 6,08-6,09 (m, 2H), 6,75-6,76 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). EM = 260,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

- 40 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina

- A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[7-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 10F]) con el 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (ejemplo 14B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
45 EM = 519,2 (M+H)⁺, 1 Cl.

Se sintetiza el 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído empleado en 14A] del modo siguiente:

- 50 B] 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído

- A una solución del ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (3,0 g, 17,4 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (15 ml) se le añade el K₂CO₃ (4,81 g, 34,8 mmoles, 2,0 eq.) e yoduro de etilo (4,03 ml, 5,97 g, 38,2 mmoles, 2,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 h, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 3,6 g (91%) de 4-cloro-3-etoxi-benzoato de etilo. Después se disuelve el éster en bruto en THF (20 ml) y se enfría a -78 °C en atmósfera de Ar. Se añade lentamente durante un período de tiempo de 15 min una solución de hidruro de diisobutilaluminio (95 ml, 95,0 mmoles, 6,0 eq.; solución 1 M en THF), una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se deja que la mezcla reaccionante alcance 0 °C. Después de 1 h, se enfría la mezcla reaccionante los -78 °C y se elimina el exceso de hidruro por adición cuidadosa de una solución de HCl 1 M (10 ml). Se deja calentar la mezcla a t.amb., se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida, obteniéndose 2,94 g (100%) del alcohol 4-cloro-3-etoxi-bencilico. Se disuelve el alcohol en bruto (2,94 g, 15,75 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (15 ml) y se le

añade el MnO₂ (5,48 g, 63,0 mmoles, 4,0 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 16 h, después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 1,51 g (rendimiento 52 %) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

Ejemplo 15

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 15E]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

EM = 427,2 (M+H)⁺.

Se sintetiza la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina empleada en el 15A] del modo siguiente.

B] 4-nitro-benzooxazol-2-tiol

En atmósfera de Ar se suspenden 12,1 g (78,5 mmoles) del 2-amino-3-nitro-fenol en 150 ml de MeCl₂; se añaden a t.amb. 30,2 ml (22,78 g = 2,2 eq.) de N-etil-diisopropilamina y después 6,78 ml (10,24 g = 1,1 eq.) de tiosfogeno. Después de 2 h se añaden por goteo 15 ml de EtOH y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 h. Se elimina por evaporación i.v. la mayor parte del disolvente, se disuelve en agua el residuo formado y se extrae dos veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 44,6 g (producto en bruto) del compuesto epigrafiado en forma de aceite oscuro.

EM = 196,1 (M)⁺.

C] 2-metilsulfanil-4-nitro-benzooxazol

En atmósfera de Ar se disuelven 15,4 g (78,5 mmoles) de 4-nitro-benzooxazol-2-tiol en 200 ml de DMF; se añaden con agitación 54,8 g (5,0 eq.) de carbonato potásico y después 17,28 ml (39,39 g = 3,5 eq.) de yoduro de metilo. Después de agitar a t.amb. durante 3 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae tres veces con éter; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 11,63 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

EM = 210,1 (M)⁺.

D] 4-(4-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de Ar se disuelven 7,84 g (37,3 mmoles) de 2-metilsulfanil-4-nitro-benzooxazol y 7,78 g de 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en 97,7 ml (73,78 g, 15 eq.) de N-etil-diisopropilamina y se agita la mezcla a 100 °C durante 4,5 h. Se enfría a t.amb., se vierte sobre hielo triturado y se extrae tres veces con éter; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 9,67 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 363,0 (M+H)⁺.

E] (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D] se hace reaccionar el 4-(4-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 262,8 (M)⁺.

Ejemplo 16

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 15E]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 506,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 15E]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

10 EM = 459,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

15 N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3] se hidrogena la [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (ejemplo 17) con platino sobre carbón activo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

20 EM = 429,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

25 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-metoxi-acetamida

En atmósfera de Ar se disuelven 0,215 g (0,5 mmoles) de la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina (ejemplo 18]) en 5 ml de DMF y se enfría la mezcla reaccionante a 3 °C; se le añade n 0,006 g (0,1 eq.) de N,N-dimetil-4-aminopiridina y después 0,05 ml (0,062 g = 1,1 eq.) de cloruro de metoxiacetilo. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Después de 3 h se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,162 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

30 EM = 501,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 20

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 19] se hace reaccionar la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina (ejemplo 18]) con el cloruro de 3-carbometoxipropionilo, N,N-dimetil-4-aminopiridina en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

40 EM = 543,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

45 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo (ejemplo 20]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

50 EM = 527,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 22

55 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico

En atmósfera de Ar se disuelven 0,055 g (0,45 mmoles) del ácido pirimidina-5-carboxílico y 0,078 g (0,45 mmoles) de la 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina en 5 ml de MeCN a 0 °C; después se añaden 0,10 ml (0,092 g = 2,0 eq.) de N-metilmorfolina y se agita la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se añade por goteo una solución de 0,191 g (0,45 mmoles) de la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina (ejemplo 18]) en 10 ml de MeCN y entonces se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Después de agitar durante 16 h, se vierte sobre hielo triturado

60

y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / EtOH / 2-propanol / MeCN), obteniéndose 0,11 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM = 535,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 23

N²-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina

1.0 En atmósfera de Ar se disuelven 2,54 g (5,0 mmoles) de [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina [ejemplo 16]] en 50 ml de MeOH; entonces se añaden 1,18 g de platino sobre carbón activo y se hidrogena la mezcla a 50 °C y 3 bar de H₂ durante 2 h. Después se filtra a través de Dicalite; se evapora el disolvente i.v. y se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH / NH₄OH conc.), obteniéndose 1,48 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

1.5 EM = 476,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-metoxi-acetamida

2.0

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 19] se hace reaccionar la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina (ejemplo 23)] con cloruro de metoxiacetilo, N,N-dimetil-4-aminopiridina en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

2.5 EM = 548,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida

3.0

En atmósfera de Ar y con agitación se suspenden 0,215 g (0,50 mmoles) de la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina (ejemplo 18)] y 0,067 g (1,05 eq.) del ácido 1H-tetrazol-5-acético en 10 ml de MeCl₂, se añaden por goteo 0,22 ml (0,165 g = 2,5 eq.) de N-etil-diisopropilamina y se enfría la mezcla a 5 °C; se añaden 0,145 g (1,1 eq.) de BOP-Cl [cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinilo] y se calienta la mezcla reaccionante a t. amb. Después de 16 h se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con MeCl₂ / 2-propanol (4:1); se concentran las fases orgánicas i.v. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH / NH₄OH conc.), obteniéndose 0,137 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

3.5 EM = 539,3 (M+H)⁺.

4.0

Ejemplo 26

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo

4.5

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 19] se hace reaccionar la N²-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina (ejemplo 23)] con cloruro de 3-carbometoxipropionilo, N,N-dimetil-4-aminopiridina en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 590,4 (M+H)⁺.

5.0 Ejemplo 27

ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico

5.5

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo (ejemplo 26)], obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 576,2 (M-H)⁺.

6.0 Ejemplo 28

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 28H)] con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

EM = 489,2 (M+H)⁺.

Se sintetiza la piperidin-4-il-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina empleada en el ejemplo 28A] del modo siguiente.

B] benzoato de 3-hidroxi-2-nitro-fenilo

En atmósfera de Ar se disuelven 24,0 g (0,155 Moles) del 2,6-dihidroxi-nitrobenzoceno en 500 ml de DMF; después se añaden 58,27 ml (44,0 g = 2,2 eq.) de N-etil-diisopropilamina y se enfría la mezcla reaccionante a -55 °C; se añade durante 1 h una solución de 19,8 ml (23,9 g = 1,1 eq.) de cloruro de benzoilo en 100 ml de DMF y entonces se calienta la mezcla a t.amb.; después de 16 h se vierte sobre hielo triturado, se ajusta el pH a >10 con una solución de hidróxido sódico (2N en agua) y se extrae tres veces con éter; se lavan las fases orgánicas una vez con agua; se reúnen las fases acuosas, se acidifican con HCl acuoso (25%) hasta pH ~3 y se extraen también tres veces con éter; se lavan las fases orgánicas una vez con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío; se recristaliza el producto en bruto en MeCl₂ / n-heptano, obteniéndose 23,22 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 258 (M-H)⁻.

C] benzoato de 3-benciloxi-2-nitro-fenilo

Se disuelven 23,3 g (89,9 mmoles) de benzoato de 3-hidroxi-2-nitro-fenilo, 9,72 ml (10,21 g = 1,05 eq.) de alcohol bencílico y 28,29 g (1,20 eq.) de trifenilfosfina en 400 ml de THF. Se enfría la mezcla reaccionante agitada a 0 °C y se le añade por goteo una solución de 21,73 g (1,05 eq.) de azodicarboxilato de di-tert-butilo en 100 ml de THF. Entonces se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de 20 h se evapora el disolvente y se purifica el residuo (43,3 g) por cromatografía (SiO₂, heptano / AcOEt = de 95:5 a 4:1), obteniéndose 34,61 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado.

EM = 367,3 (M+NH₄)⁺.

D] 3-benciloxi-2-nitro-fenol

Se disuelven 24,8 g (71 mmoles) del benzoato de 3-benciloxi-2-nitro-fenilo en 300 ml de THF / MeOH (2:1) y se enfría la mezcla a 0 °C; se añaden por goteo con agitación 75 ml de una solución de hidróxido sódico en agua (2N) y se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Después de 16 h se vierte sobre hielo triturado, se ajusta el pH a ~4 con HCl acuoso (2N) y se extrae dos veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas una vez con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío; se purifica el producto en bruto (23,57 g) por cromatografía (SiO₂, n-heptano / AcOEt = de 95:5 a 4:1), obteniéndose 18,63 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM = 244,3 (M-H)⁻.

E] 2-amino-3-benciloxi-fenol

En atmósfera de Ar se disuelven 18,63 g (76 mmoles) del 3-benciloxi-2-nitro-fenol en 200 ml de MeOH; se les añaden 1,48 g de polvo de Pt (0) y se hidrogena la mezcla reaccionante bien agitada a t.amb. y con 1 bar de H₂. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite; se evapora el disolvente i.v., obteniéndose 13,32 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

EM = 215,2 (M)⁺.

F] 4-(4-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 2,67 g (6,3 mmoles) de 4-(4-benciloxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en los ejemplos 10E] y 1B-C], a partir del 2-amino-3-benciloxi-fenol y etil-xantogenato potásico en metanol a reflujo, obteniéndose el 4-benciloxi-benzooxazol-2-tiol y posterior tratamiento con cloruro de tionilo / DMF a reflujo y condensación del 4-benciloxi-2-cloro-benzooxazol en bruto formado con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina a 90 °C) en 100 ml de MeCl₂, se añaden 11,64 ml (9,89 g = 25 eq.) de sulfuro de dimetilo a la solución agitada y después 8,25 ml (9,32 g = 5 eq.) de eterato de etilo del trifluoruro de boro. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y después a reflujo durante 5 h. A la mezcla reaccionante enfriada se le añaden 50 ml de agua; después se agita vigorosamente durante 30 min, se neutraliza con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se elimina el MeCl₂ por evaporación

i.v. A la solución acuosa restante se le añaden 50 ml de dioxano y después 7 g de hidrogenocarbonato sódico sólido. A esta solución bien agitada se le añaden en pequeñas porciones 7,02 g (5 eq.) de dicarbonato de di-tert-butilo, después se agita a t.amb. durante 72 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae dos veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas una vez con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío; se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 1,35 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón.

EM = 334,1 (M+H)⁺.

G] 4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 1,01 g (3,0 mmoles) del 4-(4-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 0,37 g (1,10 eq.) de 4-piridilcarbinol y 1,04 g (1,30 eq.) de trifenilfosfina en 20 ml de THF y se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C; se le añade por goteo una solución de 0,89 g (1,25 eq.) de azodicarboxilato de di-tert-butilo en 10 ml de THF. Entonces se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de 20 h, se evapora el disolvente i.v. y se purifica el residuo (3,65 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 1,05 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 424,2 (M)⁺.

H] piperidin-4-il-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

Se disuelven 1,10 g (2,6 mmoles) de 4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 20 ml de MeOH y se le añaden 7,77 ml (12 eq.) de una solución de HCl en MeOH (4 molar); se agita la mezcla reaccionante a 55°C durante 2 h, se enfría a t.amb. y se vierte sobre hielo triturado, se ajusta el pH a ~9 con una solución acuosa de NH₄OH (al 25%) y se extrae la mezcla dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,855 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 325,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 28H]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM = 568,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 28H]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo.

EM = 521,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se mantiene en ebullición a reflujo el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (obtenido por i) tratamiento del 2-mercapto-benzooxazol-4-carboxilato de metilo [EP 1 020 451 A1, fecha de publicación: 19 de julio de 2000; fecha de depósito: 25 de marzo de 1998] con el cloruro de tionilo/DMF. De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1B]; ii) mediante la posterior condensación a t.amb. del 2-cloro-benzooxazol-4-carboxilato de metilo en bruto con el 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina. De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], se obtiene el 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo; y iii) por eliminación posterior del Boc con ácido trifluoracético. De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) se hace reaccionar con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 440,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

5 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 31]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 519,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

15 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 31]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 472,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

25 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 31]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

30 EM = 426,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

35 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 32]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 505,2 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 36

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 33]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 458,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 37

piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

55 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piridin-3-ilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico (ejemplo 37B]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 502,2 (M+H)⁺.

60 Se sintetiza la piridin-3-ilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico empleada en el ejemplo 37A] del modo siguiente:

B] piridin-3-ilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado aplicando el siguiente orden de reacciones: i) saponificación del 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 31) de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5; ii) reacción a t.amb. del ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico con la 3-amino-piridina empleando la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y N-metilmorfolina en MeCN, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 22, obteniéndose el 4-[4-(piridin-3-ilcarbamoil)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iii) eliminación del Boc, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

Ejemplo 38

15 piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piridin-3-ilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico (ejemplo 37 B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

20 EM = 534,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

25 piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piridin-3-ilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico (ejemplo 37 B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

30 EM = 581,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

35 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico (ejemplo 40B]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

40 EM = 469,2 (M+H)⁺.

Se sintetiza la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico empleada en el ejemplo 40A] se sintetiza del modo siguiente:

45 B] (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado aplicando el siguiente orden de reacciones: i) saponificación del 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 31) de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5; ii) reacción a t.amb. del ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico así formado con 2-amino-etanol empleando la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, N-metilmorfolina en MeCN, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 22, obteniéndose el 4-[4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iii) eliminación del Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

Ejemplo 41

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

60 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico (ejemplo 40B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 501,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

5 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico (ejemplo 40B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 548,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

15 ((2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil)-amino)-acetato de metilo

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el {[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carbonil]-amino)-acetato de metilo (ejemplo 43B]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 497,1 (M+H)⁺.

Se sintetiza el {[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carbonil]-amino)-acetato de metilo empleado en el ejemplo 43A] del modo siguiente:

25

B] {[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carbonil]-amino)-acetato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado mediante la siguiente serie de reacciones: i) saponificación del 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 31) de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5; ii) reacción del ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carboxílico así formado con el clorhidrato del éster metílico de la glicina empleando la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, N-metil-morfolina en MeCN a t.amb. de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 22, de este modo se obtiene el 4-[4-(metoxicarbonilmetil-carbamoyl)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iii) eliminación del grupo protector Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

35

Ejemplo 44

((2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil)-amino)-acetato de metilo

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el {[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carbonil]-amino)-acetato de metilo (ejemplo 43B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 529,3 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 45

((2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil)-amino)-acetato de metilo

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el {[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-4-carbonil]-amino)-acetato de metilo (ejemplo 43B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 576,2 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 46

ácido ((2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil)-amino)-acético

60 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el ((2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil)-amino)-acetato de metilo (ejemplo 43]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 483,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

5 ácido ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo (ejemplo 44)), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

10 EM = 513,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 48

15 ácido ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo (ejemplo 45)), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

20 EM = 562,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-yodo-benzooxazol-2-il)-amina

25 A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-yodo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 49B]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma de color blanco mate.

30 EM = 508,1 (M+H)⁺.

Se sintetiza la (4-yodo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina empleada en el ejemplo 49A] del modo siguiente:

B] (4-yodo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado mediante la siguiente secuencia de reacciones: i) tratamiento del 2-amino-3-yodo-fenol con etil-xantogenato potásico en MeOH a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10E]; ii) reacción del 4-yodo-benzooxazol-2-tiol así formado con el cloruro de tionilo y DMF a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1B], obteniéndose el 2-cloro-4-yodo-benzooxazol; iii) condensación con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 4-(4-yodo-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iv) eliminación del Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

Ejemplo 50

45 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(4-yodo-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-yodo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 49B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

50 EM = 540,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

55 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4-yodo-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-yodo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 49B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma de color blanco mate.

60 EM = 587,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

(7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina

5 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-bromo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 52B]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

10 EM = 460,2 (M+H)⁺, 1Br.

Se sintetiza la (7-bromo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina empleada en el ejemplo 52A] del modo siguiente:

B] (7-bromo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado mediante la siguiente secuencia de reacciones: i) tratamiento del 2-amino-6-bromo-fenol [Acta Ciencia Indica 4(1), 24-6, 1978] con etil-xantogenato potásico en MeOH a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10E]; ii) reacción del 7-bromo-benzooxazol-2-tiol así formado con cloruro de tionilo y DMF a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1B], obteniéndose el 7-bromo-2-cloro-benzooxazol; iii) condensación con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina a t.amb. y posterior reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 4-(7-bromo-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iv) eliminación del Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

Ejemplo 53

(7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-bromo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 52B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma marrón.

EM = 492,1 (M+H)⁺, 1Br.

Ejemplo 54

(7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-bromo-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 52B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón.

EM = 539,3 (M+H)⁺, 1Br.

Ejemplo 55

2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (obtenido por i) tratamiento del 2-mercapto-benzooxazol-6-carboxilato de metilo [solicitud intern. PCT WO 94/06783 A1] con cloruro de tionilo/DMF a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1B]; ii) posterior condensación del 2-cloro-benzooxazol-6-carboxilato de metilo en bruto con el 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N,N-dimetilformamida a 80 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C]; y iii) posterior eliminación del Boc con ácido trifluoroacético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo.

EM = 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

60 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5 EM = 440,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

10

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído [WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

15 EM = 492,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

20

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído [obtenido por reacción de la isovanilina con 1-bromo-2-metil-propano del modo descrito en WO 04/000 806 A1 (Elbion AG)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

25

EM = 468,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

30

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (ejemplo 59B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 458,3 (M+H)⁺.

35

Se sintetiza el 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído empleado en 59A] del modo siguiente:

B] 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído

40

A una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 66,0 mmoles, 1,0 eq.) en DMF anhidra (40 ml) se le añade el carbonato potásico (13,6 g, 99,0 mmoles, 1,5 eq.) y 1-bromo-2-fluor-etano (9,2 g, 72,0 mmoles, 1,1 eq.) y se agita la mezcla a t.amb. durante 48 h. Se separa el carbonato potásico por filtración y se concentra la fase orgánica a presión reducida. A la mezcla reaccionante en bruto se le añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml) y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se cristaliza el producto en una mezcla de isopropanol/éter de dietilo, obteniéndose 12,69 g (97%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ = 3,89 (1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H). EM = 198,6 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 60

2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

55

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F), por reacción del 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído con yoduro de etilo en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 424,3 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 61

2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (ejemplo 14B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 444,4 (M+H)⁺, 1Cl.

Ejemplo 62

10 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 62C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 469,4 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído empleado en 62A] del modo siguiente:

B] (4-amino-3,5-dietoxi-fenilo)-metanol

20 A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (2,8 g, 11,05 mmoles, 1,0 eq.; obtenido del modo descrito en Helv. Chim. Acta 60, 3025-3034, 1977) en diclorometano (50 ml) a 0 °C y en atmósfera de Ar se le añade lentamente, durante un período de 15 min, el hidruro de diisobutilaluminio (27,6 ml, 27,64 mmoles, 2,5 eq., solución 1 M en diclorometano) y una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento. Después de 18 h se elimina el exceso de hidruro por adición cuidadosa de una solución sat. de tartrato sódico-potásico (10 ml). Se extrae la mezcla solidificada con diclorometano (5 x 200 ml) y THF (2 x 150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 100 ml), se secan con MgSO₄, se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (4:1 → 1:1), de este modo se obtienen 1,10 g (47%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,82 (br s, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 (s, 2H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃): δ = 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71. EM = 211,9 [M+H]⁺.

C] 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído

35 A una solución de (4-amino-3,5-dietoxi-fenilo)-metanol (0,79 g, 3,74 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (20 ml) se le añade MnO₂ (1,63 g, 18,70 mmoles, 5,0 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 24 h, se filtra a través de Hyflo, se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 0,69 g (88%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ = 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,50 (br s, 2H), 7,04 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). EM = 210,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 472,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 412,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 56), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5 EM = 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

ácido 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 57), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 478,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 67

ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 58), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 454,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

25

ácido 2-[1-(3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 59), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

35 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 60), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

40 EM = 410,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

45 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 61), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 430,3 (M+H)⁺, 1Cl.

50

Ejemplo 71

ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 62), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 455,3 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 72

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 63), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

1.0 [1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 15E]) con el 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (obtenido a partir del ácido 3-hidroxi-4-fluor-benzoico de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído en el ejemplo 14B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

EM = 415,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

2.0 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 15E]) con el 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (ejemplo 14B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

EM = 431,4 (M+H)⁺, 1Cl.

Ejemplo 75

3.0 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 15E]) con el 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído con yoduro de etilo en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

EM = 411,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

4.0 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-sulfónico (ejemplo 76H]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 493,2 (M+H)⁺.

Se sintetiza la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-sulfónico empleada en el ejemplo 76A] del modo siguiente:

B] cloruro de 5-bromo-2-hidroxi-bencenosulfonilo

Se añaden a 0°C y en pequeñas porciones 15,00 g (86,7 mmoles) de 4-bromofenol a 41 ml (71,4 g = 7,0 eq.) del ácido clorosulfónico; después se agita esta mezcla a t.amb. durante 16 h. A continuación se añade por goteo sobre 200 ml de agua entre 15 °C y 20 °C. Entonces se extrae la mezcla reaccionante tres veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas tres veces con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío; se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂, n-heptano/EtOAc), obteniéndose 9,34 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón.

EM = 269,9 (M), 1Br, 1Cl.

C] cloruro de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-bencenosulfonilo

Se disuelven 9,34 g (34,4 mmoles) de cloruro de 5-bromo-2-hidroxi-bencenosulfonilo en 65 ml de MeCl₂ y se enfría la mezcla a 5 °C; se añade por goteo y con agitación una mezcla de 2,70 ml (3,75 g = 59,6 mmoles) de ácido nítrico y 2,70 ml (4,94 g = 50,4 mmoles) de ácido sulfúrico. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y después de 2 h se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas una vez con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío; se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂, n-heptano / EtOAc), obteniéndose 5,00 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.
EM = 314,9 (M), 1Br, 1Cl.

10 D] 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-bencenosulfonamida

Se disuelven 5,00 g (15,8 mmoles) del cloruro de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-bencenosulfonilo en 20 ml de THF y esta solución se añade por goteo a 0°C a una solución de 3,65 ml (3,32 g = 1,5 eq.) de hidróxido amónico (al 25% en agua) y 3,30 ml (2,40 g = 1,5 eq.) de trietilamina en 80 ml de THF. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Después de 16 h se vierte sobre hielo triturado, se acidifica con HCl acuoso (1N) y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por recristalización en EtOAc/n-heptano, obteniéndose 3,70 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 295,0 (M-H)⁻, 1Br.

20 E] 3-amino-2-hidroxi-bencenosulfonamida

En atmósfera de Ar se disuelven 3,70 g (12,5 mmoles) de la 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-bencenosulfonamida en 230 ml de MeOH; se añaden 0,74 g de Pd al 10 % sobre carbón activo y entonces se hidrogena la mezcla reaccionante a t.amb. y 1 bar de H₂. Después de 4 h se filtra a través de Dicalite; luego se evapora el disolvente i.v., obteniéndose 2,40 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

EM = 187,0 (M-H)⁻.

30 F] amida del ácido 2-cloro-benzooxazol-7-sulfónico

Se hacen reaccionar a t.amb. durante 9 h 1,90 g (8,3 mmoles) de la amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-7-sulfónico (obtenida a partir de la 3-amino-2-hidroxi-bencenosulfonamida (ejemplo 76E]) y etil-xantogenato potásico de modo similar al descrito en el ejemplo 10]) con 8,40 ml (13,74 g = 14 eq.) de cloruro de tionilo en presencia de 0,04 ml de DMF. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo por destilación azeotrópica con tolueno y con gas inerte i.v., obteniéndose 2,21 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, que se emplea en el siguiente paso de reacción sin más purificación.

EM = 231,1 (M-H)⁻, 1Cl.

40 G] 4-(7-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de Ar y a t.amb. se suspenden 1,91 g (8,2 mmoles) de la amida del ácido 2-cloro-benzooxazol-7-sulfónico en 40 ml de MeCN; se añaden a la mezcla reaccionante 19,68 ml (14,85 g = 14 eq.) de N-etil-diisopropilamina, formándose una solución transparente. Se añaden 1,87g (1,1 eq.) de 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo y se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h. Seguidamente se vierte sobre hielo triturado, se acidifica con HCl acuoso (1N) y se extrae dos veces con MeCl₂; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂, MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,90 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón.

EM = 396,2 (M).

50 H] amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-sulfónico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D] se trata el 4-(7-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 297,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-sulfónico (ejemplo 76H]) con el 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (obtenido a partir del ácido 3-

hidroxi-4-fluor-benzoico de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído en ejemplo 14B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 449,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 78

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico

1.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la amida del ácido 2-(piperidin-4-il-amino)-benzooxazol-7-sulfónico (ejemplo 76H]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 461,1 (M+H)⁺.

1.5 Ejemplo 79

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(7-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina

2.0 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 79B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 444,2 (M+H)⁺.

2.5 Se sintetiza la (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina empleada en el ejemplo 79A] del modo siguiente:

B] (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina

3.0 Se obtiene el compuesto epigrafiado mediante la siguiente secuencia de reacciones: i) tratamiento del 2-amino-6-metoxi-fenol [Journal of Heterocyclic Chemistry 39(1), 163-171, 2002] con etil-xantogenato potásico en MeOH a reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10E]; ii) reacción del 7-metoxi-benzooxazol-2-tiol así formado con cloruro de tionilo y DMF a t.amb. de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1B], obteniéndose el 2-cloro-7-metoxi-benzooxazol; iii) condensación con el 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina/MeCN a 50 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 4-(7-metoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iv) eliminación del grupo protector Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

3.5

Ejemplo 80

4.0 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(7-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 79B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

4.5

EM = 491,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

5.0 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5.5

EM = 415,4 (M+H)⁺.

Se sintetiza el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina empleado en el ejemplo 81A] del modo siguiente:

6.0

B] 4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Con un flujo constante de gas Ar se calienta a 140°C durante 18 h una mezcla de 2-metilsulfanil-oxazolo[5,4-c]piridina (4,0 g, 24,07 mmoles, 1,0 eq.; obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 60, 5721-5725, 1995) y 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,78 g, 28,88 mmoles, 1,2 eq.) en DMF (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se añade una solución sat. de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:2 + 1% NEt₃), de este modo se obtienen 5,82 g (76%) del compuesto epigrafiado.

EM = 318,9 (M+H)⁺.

C] diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina

Se agita a t.amb. durante 18 h una solución del 4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,82 g, 18,28 mmoles) en una mezcla de etanol (40 ml) y HCl 4 M en dioxano (100 ml). Se elimina la mezcla de disolventes a presión reducida y se utiliza directamente el material en bruto en el siguiente paso de alquilación reductora.

EM = 219,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (ejemplo 14B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 387,2 (M+H)⁺, 1Cl.

Ejemplo 83

[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído con yoduro de etilo en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 367,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 383,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído [obtenido por reacción de la isovanilina con el 1-bromo-2-metil-propano del modo descrito en WO 04/000 806 A1 (Elbion AG)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 411,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

4-etoxi-6-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbaldehído (ejemplo 86C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 410,3 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbaldehído empleado en el ejemplo 86A] del modo siguiente:

B] 4-etoxi-6-hidroximetil-3H-benzooxazol-2-ona

A una solución de 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carboxilato de etilo (1,1 g, 4,38 mmoles, 1,0 eq.; obtenido del modo descrito en Helv. Chim. Acta 60, 3025-3034, 1977) en una mezcla de diclorometano (20 ml) y THF (10 ml) se le añade lentamente a -78 °C y en atmósfera de Ar el hidruro de diisobutilaluminio (14,0 ml, 14,02 mmoles, 3,2 eq., solución 1 M en diclorometano) durante un período de tiempo de 15 min, una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se deja que la mezcla reaccionante alcance 0 °C. Después de 1 h, se elimina el exceso de hidruro por adición cuidadosa de una solución sat. de tartrato sódico-potásico (10 ml). Se extrae la mezcla solidificada con THF caliente, se reúnen las fases orgánicas, se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:2), de este modo se obtienen 0,69 g (75%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ = 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 11,64 (br s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO): δ = 14,61, 62,89, 64,26, 100,74, 106,46, 117,80, 137,50, 142,74, 144,05, 154,54. EM = 209,8 [M+H]⁺.

C] 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbaldehído

A una solución de 4-etoxi-6-hidroximetil-3H-benzooxazol-2-ona (0,69 g, 3,30 mmoles, 1,0 eq.) en una mezcla de diclorometano (40 ml) y etanol (5 ml) se le añade MnO₂ (1,15 g, 13,2 mmoles, 4,0 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a 40 °C durante 2 h, se filtra a través de Hyflo y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), obteniéndose 0,53 g (78%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ = 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,23 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO): δ = 14,41, 64,63, 104,07, 109,32, 125,20, 131,05, 143,13, 143,88, 154,21, 191,11. EM = 208,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

[rac]-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el [rac]-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído (ejemplo 87C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 459,3 (M+H)⁺.

Se sintetiza el [rac]-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído empleado en el ejemplo 87A] del modo siguiente:

B] 3,5-dietoxi-4-metilsulfinil-benzaldehído

A una suspensión de hidruro sódico (2,62 g, 60,0 mmoles, 2,0 eq.; polvo de buena fluidez al 55%, humedecido con aceite) en DMF (50 ml) se le añade cuidadosamente y en atmósfera de Ar el metanotiol (2,88 g, 60,0 mmoles, 2,0 eq.). Después de 15 min se añade una solución de 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (8,2 g, 30,0 mmoles, 1,0 eq.; obtenido con arreglo al método descrito en J. Am. Chem. Soc. 123, 8033-8038, 2001) en DMF (30 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se acidifica la mezcla a pH 2 por adición de una solución 1 M de HCl y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 6,9 g (96%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,50 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,02 (s, 2H), 9,88 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃): δ = 14,66, 17,50, 64,88, 105,71, 122,00, 135,90, 159,54, 191,31. EM = 240,9 [M+H]⁺.

C] [rac]-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído

A una solución de 3,5-dietoxi-4-metilsulfanil-benzaldehído (0,28 g, 1,16 mmoles, 1,0 eq.) en ácido acético conc. (5 ml) se le añade el peróxido de hidrógeno (0,15 ml, 0,051 g, 1,50 mmoles, 1,3 eq.; solución al 35% en agua). Después de agitar la solución a t.amb. durante 2 h se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente orgánico por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (1% metanol), de este modo se obtienen 0,25 g (84%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,11 (s, 3H), 4,15-4,26 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 9,93 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃): δ = 14,50, 37,62, 65,34, 106,10, 125,13, 139,95, 159,53, 191,07. EM = 257,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 88

[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

15 A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C) con el 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído (ejemplo 92B)), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

EM = 382,3 (M+H)⁺.

20 Se sintetiza el 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído empleado en el ejemplo 88A) del modo siguiente:

B) 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído

25 Durante 10 min se hace burbujear etilamina a través de una solución de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenilo)-[1,3]dioxolano (1,2 g, 4,63 mmoles, 1,0 eq.; obtenido del modo descrito en WO 01/74 775 A1, Sanofi-Synthelabo) en tolueno (6 ml). A esta solución se le añade el tert-butóxido sódico (0,67 g, 6,95 mmoles, 1,5 eq.), BINAP (0,029 g, 0,046 mmoles, 0,01 eq.) y Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 0,021 g, 0,023 mmoles, 0,005 eq.) y se calienta la solución a 110 °C por irradiación de microondas durante 20 min. Se añaden unas pocas gotas de una solución de HCl al 37% y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 100 °C por irradiación de microondas durante 5 min. Por evaporación del disolvente y purificación del producto de reacción en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (7:3) se obtienen 0,52 g (63%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,17 (br s, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,9 Hz, 1H). EM = 179,9 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 89

[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C) con el 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído [WO 01/ 083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color blanco mate.

EM = 435,5 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 90

[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C) con el 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído [obtenido por reacción de isovanilina con yoduro de propilo en DMF y, como base, el carbonato potásico del modo descrito en J. Med. Chem. 37, 1696-1703, 1994], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 397,3 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 91

{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

60 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C) con el 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (ejemplo 59B)),

cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 401,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 92

2-etoxi-4-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]-piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C] con el 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 369,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 93

[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]-piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C] con el 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 62C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

EM = 412,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 94

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C] con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 425,4 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 95

[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C] con el 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (obtenido a partir del ácido 3-hidroxi-4-fluor-benzoico de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído en ejemplo 14B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 371,1 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 96

[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C] con el 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 411,4 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 97

oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina

60 A una solución de diclorhidrato de oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]; 100 mg, 0,34 mmoles, 1,0 eq.) y 2-fenil-1H-imidazol-4-carbaldehído (producto comercial, 71,0 mg, 0,41 mmoles, 1,2 eq.) en etanol (2 ml) se

le añade la N-etil-diisopropilamina (79,6 µl, 88,1 mg, 0,68 mmoles, 2,0 eq.) y ácido acético (61,2 mg, 1,0 mmoles, 3,0 eq.) y se calienta la mezcla a 100 °C por irradiación de microondas. Después de 10 min se añade el cianoborhidruro sódico (25,8 mg, 0,41 mmoles, 1,2 eq.) y se agita la mezcla a 100°C durante 15 min más por irradiación de microondas. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 11,9 mg (9%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 375,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

[1-(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el diclorhidrato de la oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (ejemplo 81C]) con el 2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carbaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 407,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetato de metilo (obtenido a partir del 4-(5-metoxicarbonil-metoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99C]) por eliminación del grupo protector Boc con ácido trifluoracético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón.

EM = 470,1 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-(5-metoxicarbonilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 99A] del modo siguiente:

B] 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añaden en pequeñas porciones y con agitación 3,25 g (13,1 mmoles) de la (5-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (obtenida por i) reacción del 2-cloro-5-metoxi-benzooxazol [Journal of Organic Chemistry 61(10), 3289-97, 1996] con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina/MeCN a 50 °C, obteniéndose el 4-(5-metoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; ii) eliminación del grupo protector Boc con ácido trifluoracético; de modo similar a los procedimientos descritos en los ejemplos 1C-D]) a 29,5 ml (44,3 g = 20 eq.) de HBr en agua (48%) a t.amb. y a continuación se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C. Después de 9 h se enfría a ~50 °C, se añaden 160 ml de tolueno en dos porciones y se concentra por evaporación con vacío; se disuelve el residuo, el bromhidrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ol en bruto, en 30 ml de agua, se le añaden 5,98 g (5,0 eq.) de hidrogenocarbonato sódico sólido y 10,37 g (3,3 eq.) de dicarbonato de di-tert-butilo, después se añaden 30 ml de dioxano. Se agita esta mezcla reaccionante a t.amb. durante 72 h. Luego se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran, se concentran con vacío y se purifica el residuo (5,13 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 2,86 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color marrón oscuro.

EM = 334,1 (M+H)⁺.

C] 4-(5-metoxicarbonilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el 2,09 g (6,3 mmoles) de 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 100 ml de MeCN y se enfría a 0 °C; se le añaden 2,19 g (15,7 mmoles) de carbonato potásico anhidro y después 0,63 ml (1,04 g = 6,6 mmoles) de bromoacetato de metilo. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 horas y después, para completar la reacción, se agita a 50 °C durante 90 min. Entonces se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (2,76 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 2,22 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

EM = 406,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetato de metilo (ejemplo 99) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate.
EM = 502,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 101

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo

- 15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetato de metilo (ejemplo 99) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate.
EM = 549,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 102

ácido {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético

- 25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo (ejemplo 99), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
EM = 454,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 103

- 30 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético

- 35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo (ejemplo 100), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
EM = 486,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 104

- 40 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético

- 45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo (ejemplo 101), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
EM = 533,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 105

- 50 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (7-fenil-benzooxazol-2-il)-amina

- A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (7-fenil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (obtenida a partir del 4-[tert-butoxicarbonil-(7-fenil-benzooxazol-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 105C]) por eliminación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate.
EM = 490,3 (M+H)⁺.

- 60 Se sintetiza el 4-[tert-butoxicarbonil-(7-fenil-benzooxazol-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 105A] del modo siguiente:

B] 4-[(7-bromo-benzooxazol-2-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de Ar y a t.amb. se disuelven 4,60 g (11,6 mmoles) del 4-(7-bromo-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo [ejemplo 52B] en 100 ml de MeCN; se añaden con agitación y en diversas porciones 5,57 g (2,2 eq.) de dicarbonato de di-tert-butilo y después 0,28 g (0,2 eq.) de N,N-dimetil-4-aminopiridina. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 72 h, se vierte sobre hielo triturado y se extrae tres veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (6,00 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 4,24 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma marrón.

10 EM = 496,3 (M+H)⁺, 1Br.

C] 4-[tert-butoxicarbonil-(7-fenil-benzooxazol-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se suspenden a t.amb. 0,90 g (1,8 mmoles) del 4-[(7-bromo-benzooxazol-2-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 0,34 g (1,5 eq.) de ácido fenil-borónico, 0,32 g (3,0 eq.) de fluoruro potásico, 0,04 g (0,1 eq.) de paladio acetato y 0,10 g (0,2 eq.) de 2-(di-tert-butilfosfino)bifenilo en 5 ml de THF; entonces se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. Después de 34 h se vierte sobre hielo triturado y se extrae tres veces con EtOAc; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (1,04 g) por cromatografía (SiO₂, n-heptano/EtOAc), obteniéndose 0,23 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate.

EM = 494,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

25 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-acetato de metilo (ejemplo 106B]) con el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 470,1 (M+H)⁺.

Se sintetiza el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-acetato de metilo empleado en el ejemplo 106A] del modo siguiente:

B] [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-acetato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por la siguiente secuencia de reacciones: i) de modo similar al ejemplo 99B] se hace reaccionar a 100°C la (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 79B]) con el HBr (al 48% en agua), obteniéndose el bromhidrato del 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-ol; ii) de modo similar al descrito en el ejemplo 99B] se hace reaccionar el bromhidrato del 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-ol con el dicarbonato de di-tert-butilo, obteniéndose el 4-(7-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iii) de modo similar al descrito en el ejemplo 99C] se hace reaccionar el 4-(7-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con el bromoacetato de metilo y carbonato potásico en MeCN (de t.amb. a 50 °C), obteniéndose el 4-(7-metoxicarbonilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; iv) de modo similar al descrito en el ejemplo 1D] se hace reaccionar el 4-(7-metoxicarbonilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con el ácido trifluoracético para obtener finalmente el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 107

50 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-acetato de metilo (ejemplo 106B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 502,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

60 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-acetato de metilo (ejemplo 106B)] con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

5 EM = 549,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

ácido {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo (ejemplo 106), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 456,2 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 110

ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo (ejemplo 107), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 488,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 111

25

ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo (ejemplo 108), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 535,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 112

35 (5-aminometil-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina

40 A] Se disuelven a t.amb. 0,30 g (0,7 mmoles) de 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo (ejemplo 112B)] en 10 ml de THF y a continuación se calientan a reflujo. Se añaden 0,16 ml (0,127 g = 1,5 mmoles) del complejo de borano-sulfuro de dimetilo y después de 1 hora se enfría la mezcla reaccionante a 40 °C. Se añade por goteo 1,0 ml de ácido clorhídrico (al 25% en agua) y después se calienta de nuevo la mezcla a reflujo durante 30 min. A continuación se vierte sobre hielo triturado, se ajusta el pH a 10 con carbonato potásico y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (0,38 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 0,20 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

45 EM = 443,2 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo empleado en el ejemplo 112A] del modo siguiente:

50 B] 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carbonitrilo (obtenido por tratamiento a t.amb. del 2-cloro-benzooxazol-5-carbonitrilo [Heterocycles 60(6), 1367-1376, 2003] con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina/MeCN, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 4-(5-ciano-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; y posterior eliminación del grupo Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 439,2 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 113

4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo

5 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-butirato de metilo (obtenido a partir del 4-[7-(3-metoxicarbonil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 113B)] por eliminación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 530,2 (M+H)⁺.

10 Se sintetiza el 4-[7-(3-metoxicarbonil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 113A] del modo siguiente:

B] 4-[7-(3-metoxicarbonil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

15 Se disuelven a t.amb. 1,10 g (3,3 mmoles) de 4-(7-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 106B)] en 45 ml de MeCN; se añaden 1,14 g (8,2 mmoles) de carbonato potásico anhidro y después 0,44 ml (0,63 g = 3,5 mmoles) de 4-bromo-butirato de metilo. Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 22 horas. Se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran, se concentran con vacío y se purifica el residuo (1,50 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 1,15 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

20 EM = 434,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

25 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-butirato de metilo (ejemplo 113A)] con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

30 EM = 577,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

35 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-butirato de metilo (ejemplo 113A)] con el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

40 EM = 498,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

45 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 4-[2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi]-butirato de metilo (ejemplo 113), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

50 EM = 516,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

55 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 4-[2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi]-butirato de metilo (ejemplo 114), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

60 EM = 563,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

ácido 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 4-(2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi)-butirato de metilo (ejemplo 115), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 484,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 119

[rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol

15 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato del [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 119C]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 504,3 (M+H)⁺.

20 Se sintetiza el [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-propano-1,2-diol empleado en el ejemplo 119A] del modo siguiente:

B] [rac]-4-[7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

25 Se disuelven a t.amb. 1,10 g (3,3 mmoles) de 4-(7-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 106B]) en 45 ml de MeCN; se añaden 1,14 g (8,2 mmoles) de carbonato potásico anhidro y después 1,08 g (3,5 mmoles) de p-toluenosulfonato de [rac]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metilo y 0,27 g (1,6 mmoles) de yoduro potásico. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 horas. Luego se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (1,31 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 0,84 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 448,2 (M+H)⁺.

C] trifluoracetato de [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-propano-1,2-diol

35 Se disuelven 0,81 g (1,8 mmoles) de [rac]-4-[7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 18 ml de MeCl₂; se añaden por goteo y con agitación 1,39 ml (2,06 g = 18,1 mmoles) de ácido trifluoroacético. Después de 20 horas se concentra la mezcla reaccionante y se seca con alto vacío. Al residuo se le añaden 20 ml de MeOH; se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min y después se filtra, obteniéndose 0,91 g del compuesto epigrafiado en bruto, que se utiliza sin más purificación.

40 EM = 308,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

[rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato de [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 119C]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

50 EM = 551,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

[rac]-3-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato de [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 119C]) con el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

60 EM = 472,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-butirato de metilo (obtenido a partir del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B]) y 4-bromo-butirato de metilo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 113B] y posterior eliminación del Boc con ácido trifluoracético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.
- 10 EM = 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

- 15 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-butirato de metilo (ejemplo 122) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

20 EM = 577,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

- 25 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-butirato de metilo (ejemplo 122) con el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

30 EM = 498,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

- 35 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo (ejemplo 122), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

40 EM = 514,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 126

- 45 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo (ejemplo 123), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

50 EM = 563,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

ácido 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico

- 55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo (ejemplo 124), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.
- EM = 484,3 (M+H)⁺.

- 60 Ejemplo 128

1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 1-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-ciclobutanocarboxilato de etilo (obtenido a partir del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B)], 1-bromo-ciclobutanocarboxilato de etilo y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a 100 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 113B] y posterior eliminación del grupo Boc con ácido trifluoracético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM = 556,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 1-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-ciclobutanocarboxilato de etilo (ejemplo 128) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM = 603,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

ácido 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo (ejemplo 128), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 528,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

ácido 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo (ejemplo 129), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 575,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6] se hace reaccionar la (5-aminometil-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina (ejemplo 112) con el ácido acético, clorhidrato de la N-(3-dimetil-amino-propilo)-N'-etil-carbodiimida y N,N-dimetil-4-aminopiridina en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 485,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonamato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6] se hace reaccionar la (5-aminometil-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina (ejemplo 112) con el malonato de monoetilo, clorhidrato de la N-(3-dimetil-amino-propilo)-N'-etil-carbodiimida y N,N-dimetil-4-aminopiridina en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

EM = 557,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

(S)-N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-2-hidroxi-propionamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6] se hace reaccionar la (5-aminometil-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina (ejemplo 112) con el ácido (S)-2-hidroxi-propiónico, clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propilo)-N'-etil-carbodiimida y N,N-dimetil-4-aminopiridina en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 513,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 135

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 135B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 429,3 (M+H)⁺.

Se sintetiza la (4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina empleada en el ejemplo 135A] del modo siguiente:

B] (4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado por la siguiente secuencia de reacciones: i) hidrogenación del 2-metil-4-nitropiridin-3-ol [Journal of Organic Chemistry 33(1), 478-80, 1968] con H₂ y Pd al 10 % sobre C en MeOH a t.amb. durante 1 h de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10D], obteniéndose el 4-amino-2-metil-piridin-3-ol; ii) reacción con etil-xantogenato potásico en MeOH a reflujo durante 31 h de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10E], obteniéndose el 4-metil-oxazolo[5,4-c]piridina-2-tiol; iii) reacción en cloruro de tionilo con una cantidad catalíticamente suficiente de N,N-dimetilformamida a reflujo, obteniéndose la 2-cloro-4-metil-oxazolo[5,4-c]piridina de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1B]; iv) condensación con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina/diclorometano a t.amb. de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 4-(4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; v) eliminación del grupo Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D].

Ejemplo 136

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 135B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

EM = 476,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 135B]) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F]), por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 439,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonámico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonamato de etilo (ejemplo 133), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 529,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

[rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato de [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (obtenido a partir del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B]) y p-toluenosulfonato de [rac]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metilo y posterior eliminación de los grupos protectores de modo similar a los procedimientos descritos en los
10 ejemplos 119B-C]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

EM = 504,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 140

[rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato de [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 139) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 551,3 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 141

[rac]-3-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato de [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 139) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F]), por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

35 EM = 514,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

40 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato de la piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 142C]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

45 EM = 559,4 (M+H)⁺.

Se sintetiza el clorhidrato de la piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina empleado en el ejemplo 142A] del modo siguiente:

50 B] (1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-metanol y/o (2-tritil-2H-tetrazol-5-il)-metanol

En atmósfera de Ar se suspenden a t.amb. 2,55 g (25,5 mmoles) de (1H-tetrazol-5-il)-metanol (solicitud intern. PCT WO 98/14450 A1) en 30 ml de THF; se añaden con agitación 2,71 g (1,05 eq.) de trietilamina. Después se añade a 40°C durante 5 min 7,45 g (1,05 eq.) de trifetil-clorometano disueltos en 30 ml de THF. A continuación se agita la
55 mezcla reaccionante a 40 °C durante 2 h. Después se enfría, se vierte sobre 50 ml de agua enfriada con hielo y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo; se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de acetato de etilo / heptano), obteniéndose 7,3 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros.

EM = 342,1 (M)⁺.

60 C] clorhidrato de la piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

Se disuelven 0,52 g (0,9 mmoles) de piperidin-4-il-[5-(1-tritil-1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina y/o piperidin-4-il-[5-(2-tritil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (obtenidas a partir del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B]) y (1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-metanol y/o (2-tritil-2H-tetrazol-5-il)-metanol, trifenilfosfina, azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF de modo similar al descrito en el ejemplo 28G] y posterior eliminación del grupo Boc con ácido trifluoracético de modo similar al descrito en el ejemplo 1D]) en 5 ml de MeOH. Se añaden con agitación 10,4 ml (46 mmoles) de HCl en MeOH (4,5 molar). Después de dos horas se elimina el disolvente y se seca el residuo con alto vacío a 40 °C, obteniéndose 0,64 g del compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido blanco mate.

EM = 316,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato de la piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 142C]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 512,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol (ejemplo 144D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 445,1 (M+H)⁺.

Se sintetiza el [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol empleado en el ejemplo 144A] del modo siguiente:

B] 4-(4-metil-5-oxi-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 0,33 g (1,0 mmoles) del 4-(4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 135B]) en 15 ml de MeCl₂ y se enfrían a 5°C. Se añaden 0,49 g (2 mmoles) del ácido 3-cloroperbenzoico y se calienta la solución a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado, se ajusta el pH a 7-8 con una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la mezcla dos veces con MeCl₂. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂/MeOH), obteniéndose 0,31 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM = 349,4 (M+H)⁺.

C] 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-hidroximetil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-etanona

En atmósfera de argón se disuelven 0,25 g (0,7 mmoles) de 4-(4-metil-5-oxi-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 3 ml de MeCl₂, se les añaden 1,49 ml (2,25 g = 10,5 mmoles) de anhídrido trifluoracético y se cierra el matraz con un septo; se calienta esta mezcla reaccionante a 45°C durante una noche, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,24 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 344,0 (M)⁺.

D] [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol

Se disuelven a temperatura ambiente 0,22 g (0,6 mmoles) de 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-hidroximetil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-etanona en 23 ml de MeOH; se añade con agitación una solución de 0,46 g (3,3 mmoles) de carbonato potásico en 1,3 ml de agua. Después de 30 minutos se elimina el metanol por evaporación y se extrae el residuo diez veces con MeCl₂/2-propanol (4:1); se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,11 g del compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 249,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

5 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo-
[5,4-c]piridin-4-il]-metanol (ejemplo 144D)) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)), cianoborhi-
10 druro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epi grafiado en
forma de aceite amarillo.

EM = 492,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

15 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo-
[5,4-c]piridin-4-il]-metanol (ejemplo 144D)) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al
procedimiento descrito en el ejemplo 2F), por reacción del 3,5-dihidroxi-benzaldehído con 2-yodo-propano en DMF
20 empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C,
obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 455,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

25

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol

A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-
oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol (ejemplo 144D)) con el 3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído (ejemplo
30 147B)), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto
epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 494,3 (M+H)⁺.

35 Se sintetiza el 3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído empleado en el ejemplo 147A) del modo siguiente:

B) 3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído

En atmósfera de argón se disuelven 5,00 g (23,6 mmoles) de 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)), 3,25 g
(= 2,0 eq.) de 1,2,4-triazol y 6,51 g (= 2,0 eq.) de carbonato potásico en 50 ml de DMSO; se agita la mezcla
40 reaccionante a 110°C durante 1 hora. Entonces se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo triturado y se
extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se
concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-
heptano / acetato de etilo), obteniéndose 5,28 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 261,9 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 148

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxa-
zol-5-il]-acetato de metilo (obtenido por condensación entre t.amb. y 40°C del (2-cloro-benzooxazol-5-il)-acetato de
metilo [solicitud intern. PCT WO 2000/006566 A1] con el 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diiso-
propilamina / diclorometano de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C), obteniéndose el 4-(5-
55 metoxicarbonilmetil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y posterior eliminación del grupo
Boc de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D)) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo
2H)), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto
epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 486,3 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 149

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-acetato de metilo (ejemplo 148) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón.

EM = 533,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-acetato de metilo (ejemplo 148) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 496,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-acetato de metilo (ejemplo 148) con el 3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído (ejemplo 147B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 535,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo (ejemplo 148), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 472,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo (ejemplo 149), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM = 519,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

ácido {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo (ejemplo 150), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 482,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo (ejemplo 151), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 521,3 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 156

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina

1.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (5-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 99B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 444,2 (M+H)⁺.

1.5

Ejemplo 157

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina

2.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la (5-metoxi-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (ejemplo 99B]) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 491,2 (M+H)⁺.

2.5

Ejemplo 158

2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo

3.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (obtenido por condensación entre t.amb. y 40 °C del 2-cloro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (Journal of Organic Chemistry **61**(10), 3289-97, 1996) con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina/diclorometano de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo y posterior eliminación del grupo Boc

3.5 de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 472,0 (M+H)⁺.

4.0

Ejemplo 159

2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo

4.5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 519,3 (M+H)⁺.

5.0

Ejemplo 160

2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo

5.5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 482,3 (M+H)⁺.

6.0

Ejemplo 161

2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158) con el 3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído (ejemplo 147B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM = 521,3 (M+H)⁺.

1.0 Ejemplo 162

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico

- 1.5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica a 50°C el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.
EM = 458,2 (M+H)⁺.

2.0 Ejemplo 163

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico

- 2.5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica a 50°C el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 159), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM = 505,2 (M+H)⁺.

3.0 Ejemplo 164

ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico

- 3.5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica a 50°C el 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 160), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM = 468,2 (M+H)⁺.

4.0 Ejemplo 165

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico

- 4.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica a 50°C el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 161), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.
EM = 507,3,0 (M+H)⁺.

4.5 Ejemplo 166

2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo

- 5.0 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar a 50°C el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (obtenido a partir del 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (ejemplo 166B]) por reducción con hidruro de diisobutil-aluminio y posterior oxidación con MnO₂ de modo similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 14B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM = 488,1 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo empleado en el ejemplo 166A] del modo siguiente:

6.0 B] 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo

5 A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (5,1 g, 20,13 mmoles, 1,0 eq.; obtenido del modo descrito por I. Kompis, A. Wick, en Helv. Chim. Acta 60, 3025-3034, 1977) en agua (40 ml) y ácido clorhídrico del 37 % (40 ml) se le añade a 0 °C el nitrito sódico (1,67 g, 24,16 mmoles, 1,2 eq.). Después de 10 min se añade el cloruro de cobre (I) (12,0 g, 120,81 mmoles, 6,0 eq.), se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 5 h más y después se
 10 retira el baño de hielo. Después de agitar la mezcla reaccionante en bruto durante 18 h se ajusta a pH = 8 por adición de una solución 1 M de NaOH y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo, de este modo se obtienen 5,0 g (91%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 273,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

15 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo
 A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
 20 EM = 548,3 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído empleado en el ejemplo 167A] del modo siguiente:

B] 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído

25 En atmósfera de Ar se disuelve el 3,5-dietoxi-4-yodobenzaldehído (0,760 g, 2,37 mmoles, CAS 338454-05-0, solicitud intern. PCT WO 2001/032633A1) en 12 ml de DMF abs. y se trata sucesivamente con ácido 4-fluor-fenilborónico (0,399 g, 1,2 eq.), K₃PO₄ (0,857 g, 1,7 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (0,082 g, 0,03 eq.). Se mantiene la mezcla en reacción a 80°C durante 16 h. Se vierte sobre hielo triturado / NH₄Cl, se extrae dos veces con AcOEt, se lava con salmuera y agua, se seca con sulfato magnésico, se evaporan los disolventes y se somete a cromatografía flash (gel de sílice, hexano/AcOEt = 95/5), obteniéndose finalmente 0,505 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
 30 EM = 288,2 (M)⁺.

Ejemplo 168

ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica a 50°C el 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 166), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
 EM = 474,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

45 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica a 50°C el 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 167), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
 EM = 534,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

55 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo

60 A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetonitrilo (obtenido a partir del 4-(5-cianometoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 170B]) por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D], en el que se obtiene como producto principal) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla.

EM = 469,3 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-(5-cianometoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 170A] del modo siguiente:

5

B] 4-(5-cianometoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 3,67 g (11,0 mmoles) del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B) en 100 ml de acetona, se les añaden 2,31 g (16,5 mmoles) de carbonato potásico anhidro y después 0,83 ml (1,50 g = 12,1 mmoles) de bromoacetnitrilo. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a t.amb. se concentra la mezcla reaccionante en bruto por evaporación a presión reducida. Entonces se vierte el residuo sobre hielo triturado, se acidifica a pH 2-3 con HCl (2N) y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (3,92 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 2,32 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

15

EM = 373,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

20 N-tert-butil-2-[2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la N-tert-butil-2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (obtenida a partir del 4-(5-cianometoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 170B] por tratamiento con ácido trifluoracético en diclorometano de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D], en el que se obtiene como producto menor) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

25

EM = 543,5 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 172

{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetnitrilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetnitrilo (ejemplo 170A]) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla.

35

EM = 479,2 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 173

N-tert-butil-2-[2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la N-tert-butil-2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (ejemplo 171) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

50

EM = 553,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetnitrilo

55

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetnitrilo (ejemplo 170A]) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50°C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla.

60

EM = 485,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

N-tert-butil-2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la N-tert-butil-2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (ejemplo 171) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 559,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 176

{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo

- 15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetonitrilo (ejemplo 170A)] con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla.

EM = 545,3 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 177

N-tert-butil-2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida

- 25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la N-tert-butil-2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (ejemplo 171) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 619,4 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 178

2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida

- 35 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (obtenida a partir del 4-(5-carbamoilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 178B)] por tratamiento con ácido trifluoracético de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1D)] con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

40

EM = 563,4 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-(5-carbamoilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 178A] del modo siguiente:

45

B] 4-(5-carbamoilmetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

- 50 En atmósfera de argón se suspenden a t.amb. 1,08 g (2,9 mmoles) del 4-(5-cianometoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 170B)] y 0,081 g (0,6 mmoles) de carbonato potásico en 5 ml de DMSO; se les añaden por debajo de 25°C con agitación 0,50 ml (0,56 g = 2,0 eq.) de una solución de peróxido de hidrógeno (al 35% en agua) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae tres veces con MeCl₂ / 2-propanol (4:1); se concentran las fases orgánicas i.v. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂, MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,56 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

55

EM = 391,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida

60

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (ejemplo 178) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al

procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3,5-dihidroxi-benzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K_2CO_3 , cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 491,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 180

2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida

1.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (ejemplo 178) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 503,1 (M+H)⁺.

1.5

Ejemplo 181

2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida

2.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-acetamida (ejemplo 178) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 487,2 (M+H)⁺.

2.5

Ejemplo 182

[rac]-3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol

3.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato del [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 139) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón.

EM = 580,2 (M+H)⁺.

3.5

Ejemplo 183

[rac]-3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol

4.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el trifluoracetato del [rac]-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en bruto (ejemplo 139) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM = 520,3 (M+H)⁺.

4.5

Ejemplo 184

2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-etanol

5.0 En atmósfera de argón se suspenden a t.amb. 0,46 g (0,93 mmoles) de {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo (ejemplo 150]) en 30 ml de THF y se enfría la mezcla a 0 °C; se añaden por goteo con agitación por debajo de 5°C 1,86 ml (2,0 eq.) de una solución de hidruro de litio y aluminio (1M en THF). Entonces se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Después de 1 hora se añade 1 ml de agua fría y a continuación se acidifica con HCl (1N) hasta pH 3-4, se vierte sobre hielo triturado y se extrae tres veces con $MeCl_2$.
5.5 Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (0,34 g) por cromatografía (SiO_2 , $MeCl_2$ / MeOH), obteniéndose 0,28 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

EM = 468,2 (M+H)⁺.

6.0 Ejemplo 185

2-[2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il]-etanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 184 se reduce el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo (ejemplo 148) con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 458,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 184 se reduce el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 158) con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 444,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 187

[5-(2-amino-etoxi)-benzooxazol-2-il]-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 112A se reduce el {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetónitrilo (ejemplo 170) con un complejo de borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón.

EM = 473,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 188

ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo, que seguidamente se saponifica de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color blanco mate.

EM = 534,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 189

ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo, que se saponifica seguidamente de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 474,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F), por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo, que se saponifica seguidamente de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 468,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ol

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ol (ejemplo 191B]) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente rojo.
EM = 446,1 (M+H)⁺.

- 10 Se sintetiza el clorhidrato del 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ol empleado en el ejemplo 191A] del modo siguiente:

B] clorhidrato del 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ol

- 15 Se suspenden a t.amb. 0,33 g del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B]) en 10 ml de EtOH; se añaden con agitación 1,25 ml (2,0 eq.) de HCl / dioxano (4M) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo hasta conseguir una solución transparente; después se enfría a 60 °C y se agita a esta temperatura durante cuatro horas y a continuación se concentra con vacío. Se seca el residuo a t.amb. durante 5 horas (con alto vacío), obteniéndose 0,32 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón.
20 EM = 234,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol

- 25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propan-1-ol (obtenido por i) alquilación a 100°C del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B]) con el 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahidro-pirano y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 113B], obteniéndose el 4-{5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzooxazol-2-ilamino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; ii) eliminación de los grupos Boc y THP con HCl / dioxano (4 molar) en EtOH entre t.amb. y 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B]) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
35 EM = 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

3-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol

- 40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propan-1-ol (ejemplo 192) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.
45 EM = 498,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 194

- 50 3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propan-1-ol (ejemplo 192) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
55 EM = 504,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

- 60 3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 3-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-propan-1-ol (ejemplo 192) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5 EM = 564,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-etanol

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-etanol (obtenido por i) alquilación a 100°C del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B)] con 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 113B], obteniéndose el 4-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-benzooxazol-2-ilamino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; ii) eliminación de los grupos Boc y THP con HCl / dioxano (4 molar) en EtOH entre t.amb. y 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B)] con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo.

15 EM = 474,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 197

2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-etanol

25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-iloxi]-etanol (ejemplo 196) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo.

30 EM = 550,3 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 198

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la [5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-piperidin-4-il-amina (obtenida por i) alquilación a 100°C del 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B)] con 1-bromo-3-metoxi-propano y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 113B], obteniéndose el 4-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; ii) eliminación del grupo Boc con HCl / dioxano (4 molar) en EtOH entre t. amb. y 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B)] con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

40 EM = 502,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la [5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-piperidin-4-il-amina (ejemplo 198) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F)], por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

55 EM = 512,3 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 200

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

60 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la [5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-piperidin-4-il-amina (ejemplo 198) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166),

cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 518,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 201

[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

1.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la [5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-piperidin-4-il-amina (ejemplo 198) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM = 578,3 (M+H)⁺.

1.5 Ejemplo 202

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

2.0 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato de la [5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-il]-piperidin-4-il-amina (obtenido a partir del 4-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 202B)] por eliminación del grupo Boc con HCl / dioxano (4 molar) en EtOH entre t.amb. y 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B)] con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

2.5 EM = 566,3 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 202A] del modo siguiente:

3.0 B] 4-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

3.5 Se disuelven a t.amb. 0,83 g (2,5 mmoles) de 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B)], 0,30 g (1,10 eq.) de 3-metilsulfanil-propan-1-ol y 0,86 g (1,30 eq.) de trifetilfosfina en 25 ml de THF; se añade por goteo una solución de 0,73 g (1,25 eq.) de azodicarboxilato de di-tert-butilo en 10 ml de THF. A continuación se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 96 h, se evapora el disolvente con vacío y se purifica el residuo (3,05 g) por cromatografía (SiO₂, n-heptano / AcOEt), obteniéndose 0,26 g del 4-[5-(3-metilsulfanil-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite ligeramente amarillo (no puro). Se oxida este producto con 0,29 g (2 eq.) de ácido m-cloro-perbenzoico en 3 ml de cloroformo a 4°C durante 20 horas. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre agua fría / solución de carbonato sódico y se extrae dos veces con cloroformo. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (0,26 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂ / MeOH), obteniéndose 0,12 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM = 454,3 (M+H)⁺.

4.5 Ejemplo 203

metanosulfonato de 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo

5.0 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el clorhidrato del metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ilo (obtenido a partir del 4-(5-metanosulfoniloxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 203B)] por eliminación del grupo Boc con HCl / dioxano (4 molar) en EtOH entre t.amb. y 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B)] con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente rojo.

5.5 EM = 506,4 (M-H)⁻.

Se sintetiza el 4-(5-metanosulfoniloxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 203A] del modo siguiente:

6.0 B] 4-(5-metanosulfoniloxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se suspende 1,00 g (3,0 mmoles) de 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B) en 25 ml de MeCl₂, después se añaden 0,79 ml (0,59 g = 1,5 eq.) de N-etil-diisopropilamina y se enfría la mezcla a 10 °C. Se añaden por goteo con agitación 0,26 ml (0,39 g, 1,1 eq.) de cloruro de metanosulfonilo y se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Después de 20 horas, se vierte sobre hielo triturado, se acidifica con HCl (2N) hasta pH 2-3 y se extrae dos veces con MeCl₂. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (1,25 g) por cromatografía (SiO₂, MeCl₂/MeOH), obteniéndose 1,09 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color blanco mate.
EM = 412,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 204

metanosulfonato de 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo

15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el clorhidrato del metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ilo (ejemplo 203) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F), por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente rojo.

EM = 518,5 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 205

metanosulfonato de 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo

25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el clorhidrato del metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ilo (ejemplo 203) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente rojo.

EM = 522,3 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 206

metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el clorhidrato del metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-ilo (ejemplo 203) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente rojo.

EM = 582,3 (M-H)⁻.

40

Ejemplo 207

[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

45 A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar la piperidin-4-il-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (obtenida a partir del 4-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 207C)) por eliminación del grupo Boc con HCl/dioxano (4 molar) en EtOH entre t.amb. y 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B)) con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

50

EM = 539,4 (M+H)⁺.

Se sintetiza el 4-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleado en el ejemplo 207A) del modo siguiente:

55

B) 4-[5-(3-bromo-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

60 En atmósfera de argón se disuelve a t.amb. 1,00 g (3,0 mmoles) de 4-(5-hidroxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 99B) en 30 ml de DMF. Se añaden con agitación 2,09 g (5,0 eq.) de carbonato potásico anhidro y 1,55 ml (3,06 g = 5,0 eq.) de 1,3-dibromo-propano y se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C. Después de 2 horas se enfría a t.amb. y se agita durante una noche a t.amb. Luego se vierte sobre hielo triturado, se acidifica con HCl (2N) hasta pH 2-3 y se extrae cuatro veces con éter. Se lavan las fases orgánicas con agua y

salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran, se concentran con vacío y se purifica el residuo (0,81 g) por cromatografía (SiO_2 , $MeCl_2$ / $MeOH$), obteniéndose 0,21 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM = 454,2 (M+H)⁺.

5 C] 4-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

10 En atmósfera de argón se suspenden 0,019 g (0,4 mmoles) de una dispersión de hidruro sódico (al 55% en aceite mineral) en 2,0 ml de DMF; se añaden con agitación a t.amb. 0,033 g (0,5 mmoles) de 1,2,4-triazol; después de 30 min se añade por goteo una solución de 0,18 g (0,4 mmoles) de 4-[5-(3-bromo-propoxi)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 1,0 ml de DMF. Después de agitar durante 16 horas se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae dos veces con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran, se concentran con vacío y se purifica el residuo (0,18 g) por cromatografía (SiO_2 , $MeCl_2$ / $MeOH$), obteniéndose 0,12 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

15 EM = 443,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 208

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 207) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F), por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K_2CO_3 , cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

25 EM = 549,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 207) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

35 EM = 555,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar la piperidin-4-il-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina (ejemplo 207) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

45 EM = 615,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (obtenido por condensación del 2-cloro-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (solicitud intern. PCT WO 2002000633 A1) con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina / acetonitrilo entre 60 °C y la temperatura de reflujo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C], obteniéndose el 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-carboxilato de etilo; y posterior eliminación del grupo Boc con HCl / dioxano (4 molar) en EtOH a 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B)] con el 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (ejemplo 2H)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

55 EM = 502,1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 212

2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 211) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F], por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K_2CO_3), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 512,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 211) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 518,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 211) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 578,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 211) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo.

EM = 549,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 211), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM = 472,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 217

ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 212), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 482,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 218

ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 213), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 488,2 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 219

ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico

1.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 214), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 548,3 (M-H)⁻.

1.5 Ejemplo 220

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico

2.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo (ejemplo 215), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 519,3 (M-H)⁻.

2.5 Ejemplo 221

2.5

2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo

3.0 A) De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar a reflujo el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (obtenido por condensación del 2-cloro-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 221B)) con 4-amino-piperidina-carboxilato de tert-butilo en N-etil-diisopropilamina/acetronitrilo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1C), obteniéndose el 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-5-carboxilato de metilo; y posterior eliminación del grupo Boc con HCl/dioxano (4 molar) en EtOH a 60 °C de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 191B) con el 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (obtenido de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2F), por reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con 2-yodo-propano en DMF empleando como base el K₂CO₃, cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

3.5

EM = 498,4 (M+H)⁺.

4.0 Se sintetiza el 2-cloro-benzotiazol-5-carboxilato de metilo empleado en el ejemplo 221A) del modo siguiente:

4.0

B) 2-cloro-benzotiazol-5-carboxilato de metilo

4.5 Se suspenden 1,93 g (16,8 mmoles) de nitrito de tert-butilo y 1,35 g de cloruro de cobre (II) en 40 ml de MeCN y se calienta la mezcla a 65 °C; después de 10 min se añade cuidadosamente a 65°C una solución de 3,50 g (16,8 mmoles) de 2-amino-benzotiazol-5-carboxilato de metilo [solicitud intern. PCT WO 2004/067529 A1] en 80 ml de MeCN. Después de 40 min se ha completado el desprendimiento de gas; entonces se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre hielo triturado, se acidifica con HCl (2N) a pH 2 y se extrae dos veces con AcOEt; se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío y se purifica el residuo (1,8 g) por cromatografía (SiO₂, n-heptano/AcOEt), obteniéndose 1,12 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5.0

EM = 227,1 (M)⁺.

Ejemplo 222

5.5 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo

6.0 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 221) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

EM = 504,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 221) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

10 EM = 564,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo

15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A) se hace reaccionar el 2-(piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 221) con el 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (ejemplo 13C)], cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo.

20 EM = 535,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico

25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 221), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

30 EM = 484,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 226

ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 222), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 490,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 227

ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 223), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM = 550,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 228

ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se saponifica el 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 224), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón.

55 EM = 521,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 229

60 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol

A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol (ejemplo 144D]) con el 2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (ejemplo 167B]), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

5 EM = 521,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol

1.0 A] De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1A] se hace reaccionar el [2-(piperidin-4-ilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-metanol (ejemplo 144D]) con el 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (ejemplo 166), cianoborhidruro sódico, N-etil-diisopropilamina y ácido acético en etanol a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

1.5 EM = 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

2.0 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

2.5 Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

3.0 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
carbonato sódico, hasta obtener un agua para soluciones inyectables	pH final de 7 hasta 1,0 ml

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

<u>contenido de la cápsula</u>	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
<u>cápsula de gelatina</u>	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

- 5 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

Ejemplo E

- 10 De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

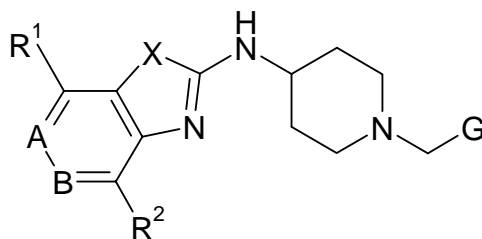
Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

15

--

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



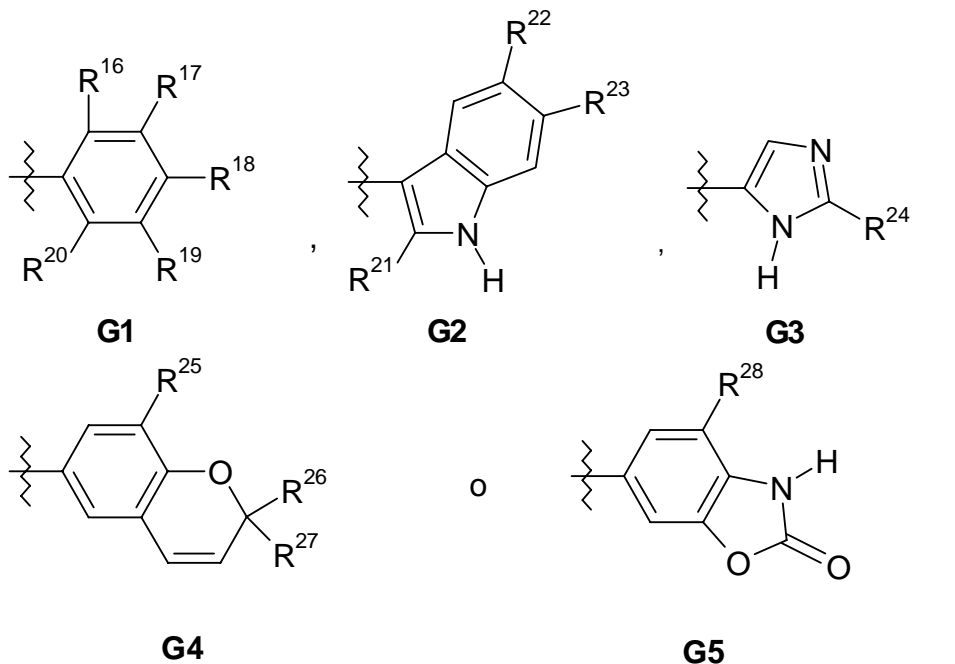
I

en la que

- 5 X es S u O;
 A es CR³ y B es CR⁴, o
 A es N o N⁺-O⁻ y B es CR⁴ o
 B es N o N⁺-O⁻ y A es CR³;
 R¹ y R² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por:
- 10 hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇,
 hidroxil-alcoxi C₂₋₇, dihidroxil-alcoxi C₃₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxil-alquilo
 C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
 -NHSO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por
 15 R² sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y
 R⁵ y R⁶ puede elegirse además entre el grupo formado por carboxil, alcoxi C₁₋₇-carbonilo y -CONR¹¹R¹²;
 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇
 y cicloalquilo C₃₋₇;
- R⁷ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alquilo C₁₋₇,
 20 fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por
 alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, hetero-
 arilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-
 alquilo C₁₋₇ o halógeno; heteroaril-alquilo C₁₋₇ sin sustituir y heteroaril-alquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo
 está sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-
 25 alquilo C₁₋₇ y halógeno;
- R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo
 sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇
 y halógeno;
- R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇,
 30 heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo
 C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno; o
- R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina o de piperidina;
- R¹¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- R¹² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-
 35 alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, fenilo sin sus-
 tituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo susti-
 tuido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y
 halógeno;
- 40 uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, nitro y alcoxi C₁₋₇ o está ausente en el
 caso de que uno de A o B sea N o N⁺-O⁻, y
 el otro de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇,
 ciano-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, dicho grupo cicloalquilo está sustituido por carboxil o alcoxi C₁₋₇-
 45 carbonilo; carboxil, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, carboxil-
 alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, triazolil-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfoniloxi
 C₁₋₇, alquilsulfoniloxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇,
 hidroxil-alcoxi C₂₋₇, dihidroxil-alcoxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_n-NHCOR¹⁵, amino-
 alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇ y 1H-tetrazol-5-ilo;
- R¹³ y R¹⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- 50 R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;
- n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

con la condición de que se excluyan los benzooxazoles y benzotiazoles en los que R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

G se elige entre los restos



- en los que
- 5 R^{16} es hidrógeno o halógeno;
 R^{17} se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alqueniloxi C_{2-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , $-NR^{29}R^{30}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;
 R^{29} y R^{30} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
10 R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxi, alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno, pirrolo, imidazolilo, triazolilo, $-CO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-SOR^{34}$, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
 R^{31} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
 R^{32} y R^{33} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
15 R^{34} es alquilo C_{1-7} ;
 R^{19} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, alcoxi C_{1-7} , alqueniloxi C_{2-7} , $-O$ -tetrahidropiraniilo, cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;
 R^{20} es hidrógeno o halógeno;
 R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
20 R^{22} y R^{23} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y nitro;
 R^{24} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
 R^{25} es alcoxi C_{1-7} ;
 R^{26} y R^{27} con independencia entre sí son alquilo C_{1-7} ;
25 R^{28} es alcoxi C_{1-7} ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

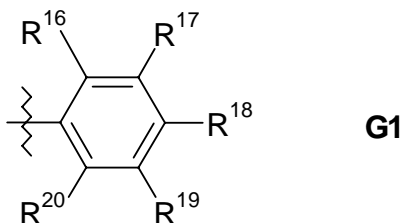
2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es O.
- 30 3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que A es CR^3 y B es CR^4 y en los que uno de R^3 y R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , nitro y alcoxi C_{1-7} y el otro de R^3 y R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-7} , ciano-alcoxi C_{1-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , triazolil-alcoxi C_{1-7} , alquilsulfoniloxi C_{1-7} , alquilsulfoniloxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , hidroxi-alcoxi C_{2-7} , dihidroxi-alcoxi C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_n-NHCOR^{15}$, amino-alcoxi C_{1-7} , aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} , C_{1-7} -alquilaminocarbonil-alcoxi C_{1-7} y 1H-tetrazol-5-ilo en los que R^{13} , R^{14} , R^{15} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
- 35

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R^3 es hidrógeno y R^4 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-7} , ciano-alcoxi C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , triazolil-alcoxi C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{2-7} , dihidroxilo-alcoxi C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_n-NHCOR^{15}$, amino-alcoxi C_{1-7} , aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} , (alquil C_{1-7})-aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R^{13} , R^{14} , R^{15} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R^4 es hidrógeno y R^3 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alquilo C_{1-7} , carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , triazolil-alcoxi C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{2-7} , dihidroxilo-alcoxi C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_n-NHCOR^{15}$ y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R^{13} , R^{14} , R^{15} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R^3 y R^4 son hidrógeno.
7. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que A es N, B es CR^4 y R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-7} , ciano-alcoxi C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , en el que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxi o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , triazolil-alcoxi C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{2-7} , dihidroxilo-alcoxi C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_n-NHCOR^{15}$, amino-alcoxi C_{1-7} , aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} , (alquil C_{1-7})-aminocarbonil-alcoxi C_{1-7} y 1H-tetrazol-5-ilo y en los que R^{13} , R^{14} , R^{15} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7, en la que A es N y B es CH.
9. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 7 ó 8, en la que R^1 y R^2 son hidrógeno.
10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-7} , hidroxilo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{2-7} , dihidroxilo-alcoxi C_{3-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , piridinil-alcoxi C_{1-7} , $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHSO_2R^8$, $-SO_2NR^9R^{10}$, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} ; y en los que de R^5 a R^{10} tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y R^2 es hidrógeno.
11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por halógeno, nitro, alquilo C_{1-7} , hidroxilo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , dihidroxilo-alcoxi C_{3-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} , $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHSO_2R^8$, $-SO_2NR^9R^{10}$, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} ; y en los que de R^5 a R^{10} tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
12. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 10 ó 11, en la que R^1 es $-NR^5R^6$ o $-NHCOR^7$ y en la que de R^5 a R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R^1 es hidrógeno y R^2 se elige entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-7} , hidroxilo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{2-7} , dihidroxilo-alcoxi C_{3-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} , carboxi-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , piridinil-alcoxi C_{1-7} , $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHSO_2R^8$, $-SO_2NR^9R^{10}$, carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, $-CONR^{11}R^{12}$, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} ; y en los que de R^5 a R^{12} tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 13, en la que R² se elige entre el grupo formado por halógeno, nitro, alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, -CONR¹¹R¹²; y en la que de R⁵ a R⁷, R¹¹ y R¹² tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

5 15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 14, en la que R² es -NHCOR⁷ y R⁷ tiene el significado definido en la reivindicación 1.

16. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en la que G es



10 y en la que

R¹⁶ es hidrógeno o halógeno;

R¹⁷ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alqueniiloxi C₂₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, -NR²⁹R³⁰, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

15 R²⁹ y R³⁰ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno, pirrolo, imidazolilo, triazolilo, -CO₂R³¹, -NR³²R³³, -SOR³⁴; fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

20 R³¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³² y R³³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁴ es alquilo C₁₋₇;

R¹⁹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alqueniiloxi C₂₋₇, -O-

25 R²⁰ es hidrógeno o halógeno. tetrahidropiraniilo, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇; y

17. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en la que R¹⁷ es alcoxi C₁₋₇ o halógeno-alcoxi C₁₋₇.

30 18. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en la que R¹⁷ es etoxi, isopropiloxi o isobutiloxi.

35 19. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, en la que R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno, pirrolo, imidazolilo, triazolilo, -NR³²R³³ y -SOR³⁴ y R³² y R³³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y R³⁴ es alquilo C₁₋₇.

20. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, en la que R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, pirrolo, triazolilo y -NR³²R³³, en el que R³² y R³³ son hidrógeno.

40 21. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es S u O;

A es CR³ y B es CR⁴, o

A es N o N⁺-O⁻ y B es CR⁴ o

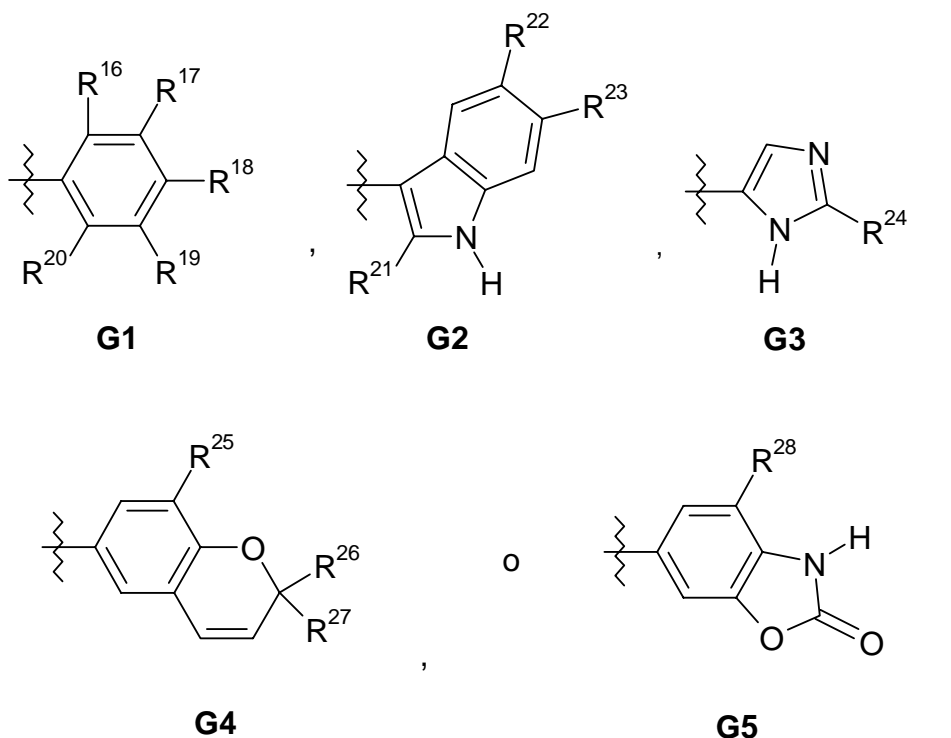
45 B es N o N⁺-O⁻ y A es CR³;

R¹ y R² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por: hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₂₋₇, dihidroxilo-alcoxi C₃₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C₁₋₇, piridinil-alcoxi C₁₋₇, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NH₂SO₂R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, 1H-tetrazol-5-ilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇; y

50 R² puede elegirse además entre el grupo formado por carboxi, alcoxi C₁₋₇-carbonilo y -CONR¹¹R¹²;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

- 5 R^7 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxialquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alquilo C_{1-7} , fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} o halógeno; (heteroarilo sin sustituir)-alquilo C_{1-7} y heteroaril-alquilo C_{1-7} , en el que el heteroarilo está sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno;
- 10 R^8 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} o halógeno;
- 15 R^9 y R^{10} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} o halógeno; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina o de piperidina;
- 20 R^{11} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^{12} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxialquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno; heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno;
- 25 uno de R^3 y R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , nitro y alcoxi C_{1-7} o está ausente en el caso de que uno de A o B sea N o N^+-O^- y el otro de R^3 y R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , carboxi, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, carboxi-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , carboxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , 1H-tetrazol-5-il-alcoxi C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{2-7} , dihidroxialcoxi C_{3-7} , $-(CH_2)_n-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_n-NHCOR^{15}$ y 1H-tetrazol-5-ilo;
- 30 R^{13} y R^{14} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^{15} se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxialquilo C_{1-7} y (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} ;
- n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;
- 35 con la condición de que se excluyan los benzooxazoles y benzotiazoles, en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno;
- G se elige entre los restos



en los que

- 5 R^{16} es hidrógeno o halógeno;
- R^{17} se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alqueniloxi C_{2-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , $-NR^{29}R^{30}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;
- R^{29} y R^{30} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- 10 R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , $-CO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-SOR^{34}$, fenilo, sin sustituir y pirrolo, fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
- R^{31} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- 15 R^{32} y R^{33} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{34} es alquilo C_{1-7} ;
- R^{19} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, alcoxi C_{1-7} , alqueniloxi C_{2-7} , $-O$ -tetrahidropirano, cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;
- R^{20} es hidrógeno o halógeno;
- 20 R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{22} y R^{23} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y nitro;
- R^{24} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y halógeno;
- R^{25} es alcoxi C_{1-7} ;
- 25 R^{26} y R^{27} con independencia entre sí son alquilo C_{1-7} ;
- R^{28} es alcoxi C_{1-7} ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 **22.** Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

- 35 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(7-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 N^2 -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina,
 N -{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-2-metoxi-acetamida,
 ácido N -{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-succinámico,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico,
 N -{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-2-piridin-3-il-acetamida,

- {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-metanosulfonamida,
5 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonyl)-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonyl)-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonyl)-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonyl)-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[7-(pirrolidina-1-sulfonyl)-benzooxazol-2-il]-amina,
10 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-nitro-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-nitro-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-nitro-benzooxazol-2-il]-amina,
N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina,
N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-metoxi-acetamida,
15 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo,
ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico,
{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico,
N²-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,4-diamina,
N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-metoxi-acetamida,
20 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,
N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinamato de metilo,
ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico,
[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
25 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo,
2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo,
2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxilato de metilo,
ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
30 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
piridin-3-ilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
35 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carboxílico,
({2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo,
({2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo,
({2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acetato de metilo,
40 ácido ({2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético,
ácido ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético,
ácido ({2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-carbonil}-amino)-acético,
[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-yodo-benzooxazol-2-il]-amina,
[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-yodo-benzooxazol-2-il]-amina,
45 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-yodo-benzooxazol-2-il]-amina,
(7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(7-bromo-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
50 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
55 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxilato de metilo,
ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
60 ácido 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
ácido 2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-6-carboxílico,
ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,

ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 5 [1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]- (4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]- (4-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico,
 10 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-sulfónico,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]- (7-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 15 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 4-etoxi-6-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona,
 [rac]-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 20 [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 {1-(3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il}-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 2-etoxi-4-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 25 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 30 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetato de metilo,
 ácido {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 35 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]- (7-fenil-benzooxazol-2-il)-amina,
 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acetato de metilo,
 40 ácido {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-acético,
 (5-aminometil-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo,
 45 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo,
 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butirato de metilo,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 50 ácido 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo,
 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo,
 55 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butirato de metilo,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 ácido 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo,
 60 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxilato de etilo,
 ácido 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico,
 ácido 1-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico,
 N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-acetamida,

N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonamato de etilo,
 (S)-N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-2-hidroxi-propionamida,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il]-amina,
 5 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-metil-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il]-amina,
 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilmetil}-malonámico,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 10 [rac]-3-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 15 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 20 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetato de metilo,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acético,
 25 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-metoxi-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-[5-metoxi-benzooxazol-2-il]-amina,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 30 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 35 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetanitrilo,
 N-tert-butil-2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 40 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetanitrilo,
 N-tert-butil-2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 {2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetanitrilo,
 N-tert-butil-2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetanitrilo,
 45 N-tert-butil-2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 50 [rac]-3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 [rac]-3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 2-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-etanol,
 2-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-etanol,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-metanol,
 55 [5-(2-amino-etoxi)-benzooxazol-2-il]-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ol,
 60 3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 3-{2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,

2-[2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi]-etanol,
 2-[2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi]-etanol,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 5 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 metanosulfonato de 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 metanosulfonato de 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 10 metanosulfonato de 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-ilo,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 15 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzooxazol-2-il]-amina,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 20 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 25 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxilato de metilo,
 30 ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-oxazol[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 35 {2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazol[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

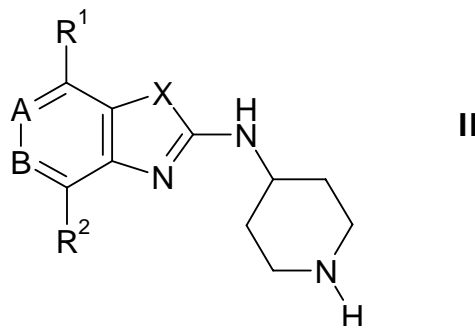
23. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

40 N²-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,7-diamina,
 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-succinámico,
 ácido N-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-4-il}-succinámico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 45 ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazol[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazol[5,4-c]piridin-2-il-amina,
 50 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 ácido {2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acético,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-[7-fenil-benzooxazol-2-il]-amina,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-butírico,
 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-iloxi}-propano-1,2-diol,
 ácido 4-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-butírico,
 55 [rac]-3-{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 {2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-oxazol[5,4-c]piridin-4-il}-metanol,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetonitrilo,
 60 N-tert-butil-2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-acetamida,
 [rac]-3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-iloxi}-propano-1,2-diol,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-carboxílico,

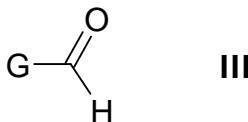
5 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzoxazol-6-carboxílico,
 3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzoxazol-5-iloxi}-propan-1-ol,
 2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzoxazol-5-iloxi}-etanol,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metoxi-propoxi)-benzoxazol-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-benzoxazol-2-il]-amina,
 metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzoxazol-5-ilo,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzoxazol-2-il]-amina,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-benzoxazol-2-il]-amina,
 10 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-6-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzotiazol-5-carboxílico

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

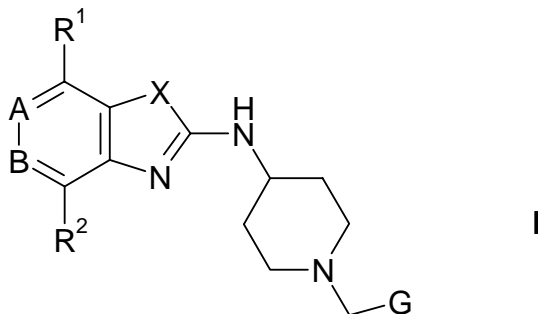
24. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23, dicho proceso consiste en:
 hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



20 en la que A, B, X, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con un aldehído de la fórmula



en la que G tiene el significado definido en la reivindicación 1, empleando un agente reductor para obtener un compuesto de la fórmula



25 y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

25. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30 26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

27. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de SST del subtipo 5.
- 5 28. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de SST del subtipo 5.
- 10 29. El uso según la reivindicación 31 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus, en particular de la diabetes mellitus del tipo 2, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos en la tolerancia de la glucosa, las complicaciones diabéticas micro- y macrovasculares, la diabetes mellitus de postrasplanteamiento en pacientes que sufren la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes gestacional, la obesidad, la enfermedad del intestino inflamatorio, por ejemplo la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, la mala absorción, las enfermedades autoinmunes, por ejemplo la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos cutáneos y las inmunodeficiencias.
- 15 30. El uso según la reivindicación 31 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus, en particular de la diabetes mellitus del tipo 2, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos en la tolerancia de la glucosa.