

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 652**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010 E 10810948 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2483266**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de la Dislipidemia y enfermedades relacionadas**

30 Prioridad:

01.10.2009 IN MU22922009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.06.2015

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**PINGALI, HARIKISHORE;
KALAPATAPU, V., V., M., SAIRAM;
MAKADIA, PANKAJ y
JAIN, MUKUL, R.**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

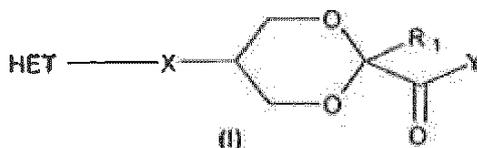
ES 2 537 652 T3

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

Campo de la invención

La presente descripción se refiere a compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y su utilización farmacéutica



Antecedentes de la invención

Los niveles altos de colesterol LDL en el plasma aumentan el riesgo cardiovascular y la reducción en los niveles de LDL reduciría el riesgo de CDV en un porcentaje similar (PNAS, 2009, 106, 9546-9547). La depuración de colesterol LDL del plasma es a través de la acción de los receptores de LDL en el hígado, y los receptores de LDL son glicoproteínas de la superficie celular que se unen a la apolipoproteína B 100 (apoB 100) en partículas de LDL con alta afinidad y median su captación endocítica (Journal of Biological Chemistry, 2009, 284, 10561 - 10570). El defecto en la depuración hepática de colesterol y los niveles elevados de colesterol LDL en plasma como resultado de las mutaciones causan hipercolesterolemia familiar. Dichas mutaciones se identifican en el receptor de LDL humano y más tarde en la apolipoproteína-B (Nature Structural and Molecular Biology, 2007, 14, 413-419). Recientemente, se ha descubierto que las mutaciones en el gen de tipo 9 de convertasa de proproteína subtilisina/kexina (PCSK9) representan una tercera clase de mutaciones asociadas con hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH). Abifadel et al en 2003 descubrieron el PCSK9 como el tercer gen implicado en la hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH) (Nature Genetics, 2003, 34, 154-156, Trends in Biochemical Sciences, 2008, 33, 426-434). Varias mutaciones con cambio de sentido (S127R, D129G, F216L, D374H, D374Y) están asociadas con la hipercolesterolemia y la aterosclerosis prematura (J Lipid Res. 2008, 49, 1333-1343). Las mutaciones de pérdida de función (R46L, L253F, A433T) conducen a la abundancia del receptor elevado, la mejora de la depuración de colesterol LDL de la circulación y reducen el riesgo cardiovascular (Nature Structural and Molecular Biology, 2007, 14, 413-419).

El PCSK9 pertenece a la familia subtilisina de las serina proteasas y su estructura de proteína consiste en un prodominio, dominio catalítico, y un dominio terminal C rico en cisteína/histidina (Structure, 2007, 15, 545-552). A diferencia de otras proproteínas convertasas, en el que el prodominio está más proteolíticamente procesado para activar la proteasa serina, el prodominio de PCSK9 secretado permanece intacto y bien enlazado. Dentro del retículo endoplásmico el PCSK9 se somete a un proceso autocatalítico que resulta en la liberación de prodominio -14 kDa que permanece asociado con los dominios catalíticos/terminales C, en el que el prodominio sirve como chaperona plegada y como inhibidor de la actividad enzimática (Journal of Biological Chemistry, 2009, 284, 10561 - 10570).

Está bien documentado que el factor de crecimiento epidérmico del tipo repetición A (EGF-A) de LDLR interactúa con PCS 9 principalmente con los residuos 367-381. Este punto de interacción EGF-A se encuentra >20 Å desde el punto catalítico de PCSK9. Una vez que EGF-A y PCSK9 interactúan forman un complejo PCSK9-LDLR que entra en la vía endosomal y por lo tanto se impide el reciclaje LDLR que conduce a la degradación de LDLR. Los mecanismos moleculares detallados que explican la asociación de LDLR y PCS 9 y la degradación de LDLR no están muy claros (Drug News Perspectives, 2008, 21, 323-330). Debido a la inhibición de reciclaje LDLR, el número de receptores de LDL en la superficie celular se reduce y esto aumenta los niveles de LDL en plasma (PNAS, 2009, 106, 9546-9547).

Existe información sobre distintos planteamientos para inhibir PCSK9, incluyendo el silenciamiento génico por siRNA o oligonucleótidos antisentido, la supresión de interacciones proteína-proteína de mAB de o mediante péptidos; todas las estrategias anteriormente mencionadas han mostrado una reducción del colesterol LDL que puede ser una terapia eficaz para el tratamiento de la hipercolesterolemia (Biochemical Journal, 2009, 419, 577-584; PNAS, 2008, 105, 11915-11920; Journal of Lipid Research, 2007, 48, 763-767; PNAS, 2009, 106, 9.820 - 9.825).

Hay muchos informes que citan la ventaja de contar con un inhibidor de molécula pequeña para PCSK9 (Drug News Perspect 21 (6), julio / agosto de 2008, 323-330; PNAS, 106 (24), 9546 - 9547, 2.009; Curr Atheroscler Rep 2010) 12:308-315 etc.).

Desde entonces, muchos investigadores se han esforzado en descubrir inhibidores de moléculas pequeñas de PCSK9. Las moléculas pequeñas dirigidas a PCSK9 parecían difíciles porque, la degradación de LDL-R de PCSK9 es una interacción proteína-proteína y el proceso es independiente de la actividad proteolítica de PCSK.9 (Lou, K.-J. SciBX 2 (22); doi: 10.1038/scibx.2009.895 y las respectivas

referencias). A la luz de los informes anteriormente mencionados, hemos planteado la hipótesis de que la unión de pequeñas moléculas al sitio catalítico de PCSK9 podría afectar alostéricamente la unión de PCSK9 con LDL-R. Utilizando estudios de acoplamiento silico hemos diseñado compuestos que pueden unirse al sitio catalítico de PCSK9. Dichas moléculas que se han mencionado en los ejemplos han demostrado unión de SPR, potencia in vitro (ELISA) y eficacia in vivo como una prueba de concepto.

La solicitud no. US 2009/0275053 titulada "Cell based PCSK9 Screening Assay" describe un sistema de ensayo de inhibición de actividad de PCSK9, así como kits, composiciones y métodos. Más específicamente, la solicitud muestra que los ensayos utilizados en la técnica tienen un alto índice positivo falso como consecuencia de las moléculas no específicas que generalmente inhiben la secreción de proteínas desde las células, por ejemplo, compuestos que afectan la viabilidad, la transcripción, la traducción o el tráfico de células.

RESUMEN DE LA INVENCION

El objetivo principal de la presente descripción es proporcionar compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y el uso farmacéutico de los mismos para el tratamiento de enfermedades de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus composiciones farmacéuticas adecuadas.

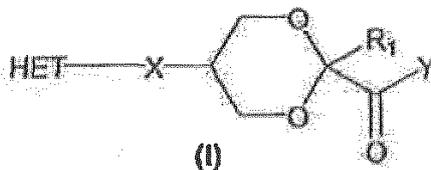
Las realizaciones anteriores y otros se describen a continuación.

DESCRIPCION DE LA FIGURA

La figura 1 es una representación de modelo tridimensional de PCSK9 en posición fija con el Ejemplo 47. El modo de unión del ligando se muestra con superficie electrostática en la proteína PCSK9.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Por consiguiente, la presente descripción se refiere a compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, regioisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen en que



'HET' representa un heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico;

Quando se sustituyen los grupos 'HET', los sustituyentes representan uno o más grupos seleccionados entre hidrógeno o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de un grupo alquilo lineal o ramificado, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo(C1-C6). En una realización preferida, la sustitución en 'HET' se selecciona a partir de grupos de alquilo, arilo o heteroarilo lineales o ramificados (C1-C6);

'X' representa los grupos seleccionados entre $(CH_2)_n$, O $(CH_2)_n$, S $(CH_2)_n$, SO $(CH_2)_n$, SO₂ $(CH_2)_n$ o NR₂ $(CH_2)_n$ en que R₂ representa H, C₍₁₋₆₎ alquilo lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo, en el que el grupo alquilo o cicloalquilo puede ser sustituido además con uno o más grupos tal como se describe más adelante y n = 0 a 3;

'R₁' representa alquilo lineal o ramificado C₍₁₋₆₎ alquilo, o grupos adecuados seleccionados a partir de grupos de cicloalquilo, arilo;

'Y' representa NR₃ R₄ donde R₃ representa, grupos de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi C₍₁₋₆₎ lineales o ramificados, cada uno de los cuales puede ser sustituido además con uno o más grupos de los descritos a continuación y R₄ representa grupos de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo H, C₍₁₋₆₎ lineal o ramificado, cada uno de los cuales puede ser sustituido adicionalmente con uno o más grupos de los descritos a continuación;

'Y' representa los grupos

- dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopirano, benzopirano, benzodihidrofuranil, benzodihidrotienil, pirazolopirimidonil, azaquinazolinoil, tienopirimidonil, quinazonil, idonil pirim, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonil, tieno piperidinilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazoyil, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranil, piridotienil, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, grupos piridazinilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, phtalazynil, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.
- 5
- 10 Los diversos grupos, radicales y sustituyentes utilizados en cualquier parte de la especificación se describen en los párrafos siguientes.
- 15 - El grupo "alquilo" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical lineal o ramificado que contiene de uno a seis carbonos, seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec- butilo, tert-butilo, amilo, t-amilo, n-pentilo, n-hexilo y similares;
- 20 - El grupo "alqueno" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un radical que contiene de dos a seis carbonos, más preferentemente grupos seleccionados entre vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3 -pentenilo, 4-pentenilo, 2- hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y similares; el grupo "alqueno" incluye dienos y trienos de cadenas lineales y ramificadas;
- 25 - El grupo "alquino" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un radical lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono, más preferiblemente tynil, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo , 3-butinilo, 1 - pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1 - hexinil, y similares.
El término "alquino" incluye di- y tri-inos;
- 30 - El grupo "cicloalquilo", o "alíclico" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un radical cíclico que contiene tres a seis carbonos, más preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; El término "bicicloalquilo" significa más de un grupo cicloalquilo fusionados;
- 35 - El grupo "cicloalqueno" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona preferiblemente a partir de ciclopropeno, 1 -ciclobutenil, 2-cilobutenil, 1 - ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1 -ciclohexenil, 2-ciclohexenilo, 3- ciclohexenilo y similares; el término "bicicloalqueno" significa más de un grupo cicloalqueno fusionado;
- 40 - El grupo "alcoxi" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de grupos que contienen un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados de metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi , iso-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares;
- 45 - El grupo "cicloalcoxi" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un radical que contiene de tres a siete átomos de carbono cíclico, más preferiblemente ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares; el término "bicicloalquiloxi" significa más de un grupo cicloalquilo fusionado;
- 50 -El grupo "alquenoxi" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de grupos que contienen un radical alqueno, tal como se ha definido anteriormente, unido a un átomo de oxígeno, más preferiblemente seleccionado entre viniloxi, aliloxi, butenoxi, pentenoxi, hexenoxi y similares;
- 55 - El grupo "haloalquilo" se selecciona a partir de un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido adecuadamente con uno o más halógenos; como por ejemplo perhaloalquilo, más preferentemente, perfluoro (C1- C6) alquilo tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, mono o polihalo metilo sustituido, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo;
- 60 - El grupo "haloalcoxi" se selecciona a partir de un haloalquilo apropiado, tal como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados a partir de fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi y similares;
- 65 -El grupo "perhaloalcoxi" se selecciona a partir de un radical perhaloalquilo adecuado, tal como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferiblemente grupos seleccionados de tri fluorometoxi, tri fluoroetoxi, y similares;
- El grupo "arilo" o "aromático" que se utiliza solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un sistema aromático apropiado que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos anillos

ES 2 537 652 T3

pueden estar unidos juntos de forma colgante o pueden estar condensados, más preferiblemente los grupos se seleccionan entre fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenil, y similares;

5 -El grupo "ariloxi" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de grupos que contienen un radical arilo, tal como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferiblemente grupos seleccionados de fenoxi, naftiloxi, tetrahidronaftiloxi, bifeniloxi, y similares;

10 -Los grupos "heteroariloxi", "heteroaralcoxi", "heterocicloxi", y "heterocililalcoxi" se seleccionan a partir de grupos de heteroarilo heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocililalquil adecuados respectivamente, tal como se ha definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno;

15 -El grupo "acilo" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un radical que contiene de uno a ocho carbonos, más preferentemente seleccionado a partir de formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, iso-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares, que puede ser sustituido;

20 -El grupo "aciloxi" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un grupo acilo adecuado, tal como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente dichos grupos se seleccionan a partir de acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, iso-butanoiloxi, benzoiloxi y similares;

25 -El grupo "acilamino" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un grupo acilo adecuado tal como se ha definido anteriormente, unido a un radical amino, más preferentemente dichos grupos se seleccionan a partir de CH_3CONH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CONH}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{CONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$ y similares, que puede ser sustituido;

30 -El grupo "amino monosustituido" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino sustituido con un grupo seleccionado a partir de los grupos (C1- C6) alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o arilalquilo tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente dichos grupos se seleccionana partir de metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, n-pentilamina y similares;

35 -El grupo "amino disustituido" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino, sustituido con dos radicales que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de grupos (C₁-C₆) alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o arilalquilo, tal como se ha definido anteriormente, más preferiblemente los grupos se seleccionan a partir de dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, amino fenilmetil y similares;

40 -El "arilamino" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a través de amino que tiene un enlace de valencia libre del átomo de nitrógeno, más preferiblemente los grupos se seleccionan a partir de fenilamino, naftilamino, N-metilo anilino y similares;

45 El grupo "oxo" o "carbonilo" que se utiliza solo (-C = O-) o en combinación con otros radicales como por ejemplo alquilo descritos anteriormente, por ejemplo, "alquilcarbonilo", denota un radical carbonilo (-C = O-) sustituido con un radical alquilo descrito anteriormente como por ejemplo acilo o alcanilo; el grupo "ácido carboxílico", utilizado solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo -COOH, e incluye derivados del ácido carboxílico como por ejemplo ésteres y amidas;

50 -El grupo "éster" que se utiliza solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo -COO-, e incluye derivados de ácido carboxílico, más preferentemente las fracciones de éster se seleccionan a partir de alcoxicarbonilo, como por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares, que puede ser opcionalmente sustituido; grupo ariloxicarbonilo como por ejemplo fenoxicarbonilo, naptioxicarbonil, y similares, que puede ser opcionalmente sustituido; el grupo aralcoxicarbonilo como por ejemplo benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naptilmetoxicarbonil, y similares, puede ser opcionalmente sustituido; heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, donde el grupo heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente y puede ser opcionalmente sustituido; heterocililoxicarbonilo, en el que el grupo heterocíclico, tal como se ha definido anteriormente, puede ser opcionalmente sustituido;

60 -El grupo "amida" que se utiliza solo o en combinación con otros radicales, representa un radical aminocarbonilo ($\text{H}_2\text{N}-\text{C} = \text{O}$), en el que el grupo amino es mono- o di- sustituido o no sustituido, más preferiblemente los grupos se seleccionan a partir de amida de metilo, amida de dimetilo, acetato de amida, amida de dietilo, y similares;

65 -El grupo "aminocarbonilo" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se puede seleccionar a partir de 'aminocarbonilo', 'aminocarbonilalquilo', 'n-alquilaminocarbonilo', 'N-

arilaminocarbonilo", "N, N-dialquilaminocarbonilo", "N- alquil-N-arilaminocarbonilo", "N-alquil-N-hidroxiarilaminocarbonilo", y "N-alquil- N-hidroxiarilaminocarbonilalquilo", y cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

Los términos "N-alquilaminocarbonil" y "N, N-dialquilaminocarbonilo" denotan radicales aminocarbonilo, tal como se define anteriormente, que han sido sustituidos con un radical alquilo y dos radicales alquilo, respectivamente. Los preferidos son el "alquilaminocarbonilo inferior" que tiene radicales alquilo inferiores tal como se ha descrito anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo. Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N- arilaminocarbonilo" denotan amiocarbonil radicales sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo, y un radical arilo.

El término "aminocarbonilalquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con radicales aminocarbonilo;

-El grupo "hidroxialquilo" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un grupo alquilo, tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales hidroxilo, más preferiblemente los grupos se seleccionan a partir de hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares;

-El grupo "aminoalquilo" utilizado solo o en combinación con otros radicales, denota una fracción (-NH₂) de amino unido a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que puede ser sustituido, como por ejemplo mono- y di-aminoalquilo sustituido. El término "alquilamino" que se utiliza en el presente documento, solo o en combinación con otros radicales, denota un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, que puede ser sustituido, como por ejemplo mono- y di-alquilamino sustituido;

-El grupo "alcoxialquilo" utilizado solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo alcoxi, tal como se define anteriormente, unido a un grupo alquilo tal como se define anteriormente, más preferentemente los grupos se pueden seleccionar entre metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares;

-El grupo "alquiltio" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un sustituyente monovalente lineal o ramificado o cíclico que comprende un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, más preferiblemente los grupos se pueden seleccionar entre metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio y similares o alquiltio cíclico seleccionado entre ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopropiltio, ciclohexiltio y similares, que puede ser opcionalmente sustituido;

-El grupo "tioalquilo" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a un grupo de fórmula -SR' donde R' representa un grupo hidrógeno, alquilo o arilo, por ejemplo, tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo y similares, y puede ser opcionalmente sustituido.

-El grupo "ariltio" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo que comprende un arilo tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, más preferentemente los grupos se pueden seleccionar entre feniltio, naftiltio, tetrahidronaftiltio, indanetio, bifeniltio, y similares;

-El grupo "heterociciltio" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo que comprende un heterocicilo tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, más preferentemente los grupos se pueden seleccionar entre aziridiniltio, azetidinitio, pirrolidiniltio, imidazolidiniltio, piperidiniltio, piperaziniltio, 2- oxopiperidiniltio, 4-oxopiperidiniltio, 2-oxopiperaziniltio, 3- oxopiperaziniltio, morfoliniltio, tiomorfoliniltio, 2-oxomorfoliniltio, azepiniltio, diazepiniltio, oxapiniltio, tiazepiniltio, oxazolidiniltio, tiazolidiniltio, dihidrotiofenetio, dihidropirantio, dihidrofuranio, dihidrotiazoletio, benzopirantio, benzopiranoniltio, benzodihidrofuraniltio, benzodihidrotieniltio, pirazolopirimidoniltio, azaquinazoloiniltio, tienopirimidoniltio, quinazoniltio, pirimidoniltio, benzoxaziniltio, benzoxazinoniltio, benzotiaziniltio, benzotiazinoniltio, tieno piperidiniltio y similares;

-El grupo "heteroariltio" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo que comprende un heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, más preferentemente los grupos se pueden seleccionar entre piridiltio, tieniltio, furiltio, pirroliltio, oxazoliltio, tiazoliltio, isotiazoliltio, imidazoliltio, isoxazoliltio, oxadiazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio, tetrazoliltio, benzofuraniltio, benzotieniltio, indoliltio, indoliltio, azaindoliltio, azaindoliltio, pirazolopirimidiniltio, azaquinazoloiniltio, piridofuraniltio, piridotieniltio, tienopirimidiltio, quinoliniltio, pirimidiniltio, pirazoliltio, quinazoloiniltio, piridaziniltio, triaziniltio, benzimidazoliltio, benzotriazoliltio, ptalaziniltio, naftilidiniltio, puriniltio, carbazoliltio, fenotiaziniltio, fenoxaziniltio, benzoxazoliltio, benzotiazoliltio y similares;

ES 2 537 652 T3

-El grupo "alcoxicarbonilamino" utilizado solo o en combinación con otros radicales, se selecciona a partir de un grupo alcoxicarbonilo adecuado, como se define anteriormente, unido a un grupo amino, más preferiblemente metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, y similares;

5 -Los grupos "aminocarbonilamino", "alquilaminocarbonilamino" y "dialquilaminocarbonilamino" que se utilizan solos o en combinación con otros radicales, son un grupo carbonilamino (-CON H₂), unido a un grupo amino (NH₂), alquilamino o dialquilamino, respectivamente, donde el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

10 -El grupo "amidino" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo -C (= NH) -NH₂ radical; el grupo "alquilamidino" representa un radical alquilo, tal como se ha descrito anteriormente, unido a un grupo amidino;

15 - El grupo "alcoxi-amino" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo alcoxi apropiado tal como se define anteriormente, unido a un grupo amino;

20 - El grupo "hidroxiamino" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa una fracción de -NHOH, y puede ser opcionalmente sustituido con grupos adecuados seleccionados de entre los descritos anteriormente;

-El grupo "sulfonilo " o "derivados de sulfonilo " que se utiliza solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo bivalente, -SO- o R_xSO, donde R_x es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, opcionalmente sustituido seleccionado entre los descritos más arriba;

25 -El grupo "sulfonilo" o "derivados de sulfonas" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, con otros términos como por ejemplo alquilsulfonilo, representa un radical bivalente -SO₂-, o R_xSO₂-, donde R_x es tal como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente, los grupos se pueden seleccionar a partir de "alquilsulfonilo" donde los radicales alquilo adecuados, seleccionados a partir de los definidos anteriormente, están unidos a un radical sulfonilo, como por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, "arilsulfonilo" en el que un radical arilo, tal como se definido anteriormente, está unido a un radical sulfonilo, tal como fenilsulfonilo y similares;

35 -El grupo "sulfanilo" o "derivados de sulfanilo " que se utiliza solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo bivalente, -S- o R_xS, donde R_x es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, opcionalmente sustituido, seleccionado a partir de los descritos más arriba;

40 -el grupo "sulfoniloxi" que se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, con otros términos como por ejemplo alquilsulfoniloxi, representa un radical bivalente -SO₂-O-, o R_xSO₂-O-, donde R_x es tal como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente, los grupos se pueden seleccionar a partir de "alquilsulfoniloxi" donde los radicales alquilo adecuados, seleccionados de los definidos anteriormente, se unen a un radical sulfonilo, como por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, "arilsulfoniloxi" en el que un arilo radical, tal como se define anteriormente, está unido a un radical sulfoniloxi, como por ejemplo fenilsulfoniloxi y similares.

45 Los grupos y sustituyentes adecuados en los grupos se pueden seleccionar a partir de aquellos descritos en cualquier parte de la especificación.

Los compuestos particularmente útiles se pueden seleccionar a partir de

50 N- (benciloxi) -2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
N- (benciloxi) -2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
N-hidroxi-2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
55 5-c- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2-carboxamida; N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida;
2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
60 2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida; (2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
(2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
(2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
(2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-1-il) metanona;
65 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxan-2-il) (piperidin 1 - il) metanona;
(2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (tiomorfolino) metanona;
(1, 1 -dioxidotiomorfolino) (2-metil-5-c- ((5-metil-2-pheniloxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxan-2-il) metanona;

- 2-metil-5 - ((2-feniloxazol-4-il-5-metil) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2- (4-metilpiperazin-1-il) - 2-oxoetil) - 1, 3 dioxano -2-
 5 carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2 -oxo-2- (-piperidin 1 -il) etil) -1,3-dioxano- 2-
 carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2 oxo-2-tiomorfolinoetil)- 1,3-dioxano – 2 carboxamida;
 10 N- (2- (1, 1 -dioxidotiomorfolino) -2-oxoetil) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- feniloxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano- 2-
 carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-4-il-feniloxazol) metil) -N- (3-morfolino-3-oxipropil) -1,3-dioxano-2 - carboxamida;
 2- metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) amino) propil)
 -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 15 2-metil-5-c- ((5-metil-2-4-il-feniloxazol) metil) -N- (3-oxo-3 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) amino) propil)
 -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3- tiomorfolinopropil) -1,3-dioxano-2-
 carboxamida;
 N- (3- (1, 1 -dioxidotiomorfolino) -3-oxopropil) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano -2-
 carboxamida;
 20 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3- (piperidin-1 - il) propil) -1,3-dioxano- 2-
 carboxamida;
 2- metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3- (4-metilpiperazin- 1 il) -
 3- oxopropil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo- 1 -fenilbutan-2-il) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
 25 N-benciloxi-2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 30 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1,3-dioxano-2-
 carboxamida;
 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano -2-
 carboxamida;
 2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano- 2-
 carboxamida;
 35 (2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona; (2-metil-5-c- (2- (5-
 metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2-il) (4- metilpiperazin- 1-il) metanona;
 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2-il) (piperidin-1 - il) metanona;
 40 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- il) (tiomorfolino) metanona;
 (1,1 -dioxidotiomorfolino) (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1, 3-dioxano-2-il) metanona;
 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) -1,3- dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 45 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metilo) amino) etil)
 -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2- (4-metil-piperazin-1-il) - 2-oxoetil) - 1, 3 -2-
 carboxamida dioxano;
 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2- tiomorfolinoetil) -1,3-dioxano-2-carboxamida ;
 50 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2- (piperidin 1 - il) etil) - 1,3- dioxano-2-
 carboxamida;
 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (3-oxo-1 -phenilbutan-2-il) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida ;
 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2 - ((3-oxo-1 - fenilbutan-2-il) amino) etil) -1,3-
 dioxano-2-carboxamida;
 55 N-benciloxi-2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano-2- carboxamida;
 N-benciloxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-benciloxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 60 N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5 - (((p-tolil) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano -2-
 carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3 -2-carboxamida
 dioxano;
 65 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3 -2-carboxamida
 dioxano;
 (2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;

- (2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) -1, 3-dioxano-2- carboxamida;
 5 2-metil-5-t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N- (benciloxi) -5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida;
 5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida;
 (5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (5-metil-tiofen-2-il) oxazol-4-il) metil)) metil N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) -1,3-
 10 dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (5-metil-tiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-
 dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (5-metil-tiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (5-metil-tiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 15 N-benciloxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano-2-carboxamida;
 N-benciloxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida;
 20 (2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5-t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil) -1,3-dioxano-2-
 carboxamida;
 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil) -1, 3-dioxano-2-
 carboxamida;
 25 2-metil-5-c- (((piridin-4-il) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) -N- (2-morfolino-2- oxoetil) - 1, 3-dioxano -2-
 carboxamida;
 2-metil-5-t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2--morfolino oxoetil) -1,3-dioxano-2
 carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-
 2H-piran-4-il) metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 30 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-
 2H-piran-4-il) metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 N-benciloxi-2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -
 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 35 N-hidroxi-2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
 I - (2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3- dioxan-2-il) -N - ((tetrahidro 2H-
 piran-4-il) metil) metanamina;
 (2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3-dioxan-2-il) (morfolino) metanona
 (2-metil-5-c- ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona;
 40 (2-metil-5-t- ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona;
 5-c- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-5-c- (3- (10H-fenotiazin-10-il) propil) -2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N- (benciloxi) -5 - ((3- (terc-butil) - I - (p-tolil) -I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2- carboxamida;
 N- (hidroxi) -5-c- ((3- (terc-butil) -L - (p-tolil) - I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxane- 2-carboxamida;
 45 N- (hidroxi) -5- (3- (terc-butil) - I - (p-tolil) -I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2- carboxamida;
 5 - ((3- (terc-butil) - I - (p-tolil) -I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1, 3-
 dioxano-2-carboxamida;
 5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1 H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro- 2H-piran-4-il)
 metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 50 (5 - ((3- (terc-butil) -1 - (p-tolil) - I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 5 - ((3- (terc-butil) - I - (p-tolil) - I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N- (2-morfolino-2- oxoetil) -1,3-dioxano-2-
 carboxamida;
 (5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin- 1-il)
 metanona;
 55 N- (benciloxi) -5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida;
 N- (benciloxi) -5 -t- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-5 -t- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil- 1, 3- dioxano-2-carboxamida;
 (5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 60 (5 -t- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3- dioxano-
 2-carboxamida;
 5 -t- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3- dioxano-
 2-carboxamida;
 65 (5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-1- il)
 metanona;
 (5 -t- (2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-l-il) metanona;

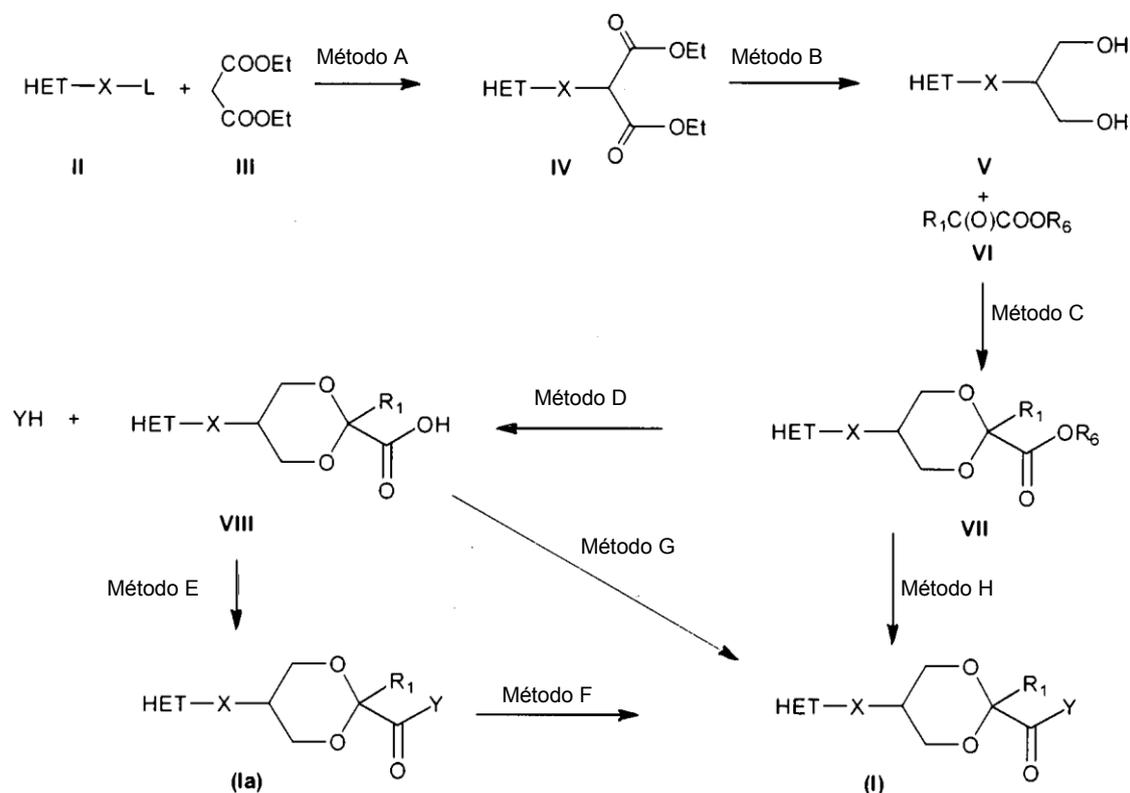
N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;

N- (benciloxi) -2-metil-5 -t- ((5-metil-2-(4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;

- 5 N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5-t- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 (2-metil-5-c- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5 - t ((5-metil -2-(4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan- 2-il) (morfolino) metanona;
 10 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5 - t ((4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il-2- 5-metil) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;

15 Los nuevos compuestos de esta invención se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas tal como se muestra en el esquema a continuación y como se describe en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la técnica entenderán que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas se pueden variar con el propósito de optimizar la formación de los compuestos de la presente invención. También se apreciará que uno o más de los reactivos se pueden proteger y desproteger para una síntesis sencilla mediante técnicas conocidas para las personas expertas en la técnica. También se apreciará que uno o más de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas y/o diastereoméricas. Se debe interpretar que dichos estereoisómeros y/o diastereoisómeros, así como sus antípodas ópticos entran dentro del alcance de la presente invención. También se apreciará que uno o más de estos compuestos pueden ser convertidos en sus sales y otros derivados basándose en los grupos específicos presentes en los compuestos, que pueden ser bien comprendidos por las personas expertas en la técnica. También debería interpretarse que dichas sales y/u otros derivados, como pueda ser el caso, entran dentro del alcance de la presente invención.

30 **Esquema 1:** Los compuestos de la fórmula general (I) en la que todos los símbolos son tal como se definen anteriormente, se pueden preparar mediante reacciones esbozadas en el **Esquema 1** a continuación que comprende:



- 35 **Método A:** Los compuestos de la fórmula (IV) en la que 'HET' y 'X' son tal como se definen anteriormente pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II) donde "L" es un grupo saliente adecuado y 'HET' y 'X' son tal como se definen anteriormente con malonato de dietilo (III) en presencia de una base adecuada (*por ejemplo, NaH, NaOH, KOH, KOt-Bu y similares*) en un disolvente

apropiado tal como THF, DMF, tolueno, dioxano, sulfóxido de dimetilo y similares, o sus mezclas adecuadas. La reacción puede llevarse a cabo a las temperaturas que van desde 20 ° C hasta el punto de ebullición del/de los disolvente (s) utilizado(s). La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte. El tiempo de reacción puede variar de 2 horas a 2 días.

5

Método B: Los compuestos de la fórmula (V) en la que 'HET' y 'X' son tal como se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante la reducción de compuestos de fórmula general (IV) donde 'HET' y 'X' son tal como se definen anteriormente, con agentes reductores apropiados, como por ejemplo LiAlH_4 , NaBH_4 y similares, en un disolvente apropiado tal como THF, éter dietílico, dioxano, etanol, metanol, agua y similares, o sus mezclas adecuadas. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas que van desde 20° C hasta el punto de ebullición del/de los disolvente (s) utilizado(s). La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte. El tiempo de reacción puede variar de 2 horas a 2 días.

10

Método C: El diol de la fórmula (V) se puede convertir en dioxano de fórmula (VII) en la que 'HET', 'X' y R_1 son tal como se han definido anteriormente y R_6 es $\text{C}_{(1-6)}$ alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo o arilo tal como se ha definido anteriormente, por reacción con cetoéster apropiado $\text{R}_1\text{C}(\text{O})\text{COOR}_6$ (VI) en presencia de un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo complejo de eterato trifluoruro de boro y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo, disolventes polares como por ejemplo acetonitrilo o N, N-dimetilformamida (DMF); disolventes de éter como por ejemplo tetrahidrofurano (THF) o éter dietílico, éter diisopropílico 1, 2- dimetoxietano; disolventes de hidrocarburos halogenados como por ejemplo cloroformo o diclorometano; disolventes hidrocarbonados como por ejemplo benceno, tolueno, hexano, heptano o mezclas de disolventes adecuados seleccionados de entre los descritos anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo desde -20° C a la temperatura de reflujo del/de los disolvente (s) utilizado(s) y el tiempo de reacción puede variar de 1 h a 4 días.

15

20

25

Método D: El compuesto de la fórmula (VII) se puede hidrolizar a compuesto de fórmula (VIII) donde 'HET', R_1 y 'X' son tal como se han definido anteriormente utilizando una base adecuada, por ejemplo, NaOH, LiOH, KOH y similares. La reacción puede llevarse a cabo en disolventes adecuados como por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y similares, THF, agua o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de 20° C a la temperatura de reflujo del/de los disolvente (s) utilizado(s) y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

30

Método E: Los compuestos de la fórmula (Ia) donde 'HET', R_1 , 'X' e 'Y' son tal como se han definido anteriormente se pueden preparar mediante acoplamiento de compuestos de fórmula (VIII) y YH utilizando métodos adecuados disponibles en la literatura para el acoplamiento de péptido estándar.

35

Método F: Los compuestos de la fórmula (I) en la que 'Y' es NR_2R_3 y donde R_2 es OH y 'HET', R_1 , R_3 y 'X' son tal como se definen anteriormente pueden prepararse por desbencilación de los compuestos de fórmula (Ia) donde 'Y' es NR_2R_3 donde R_2 es OBn y 'HET', R_1 , R_3 y 'X' son tal como se definen anteriormente utilizando métodos adecuados disponibles en la literatura para la desprotección de un grupo bencilo.

40

Método G: Los compuestos de la fórmula (I) donde 'Y' es NR_2R_3 , donde R_2 es OH y 'A', R_1 , R_3 y 'X' son tal como se han definido anteriormente también se pueden preparar a partir de compuestos de ácido de fórmula (VIII) correspondientes utilizando métodos adecuados disponibles en la literatura para la conversión de ácido a ácido hidroxámico.

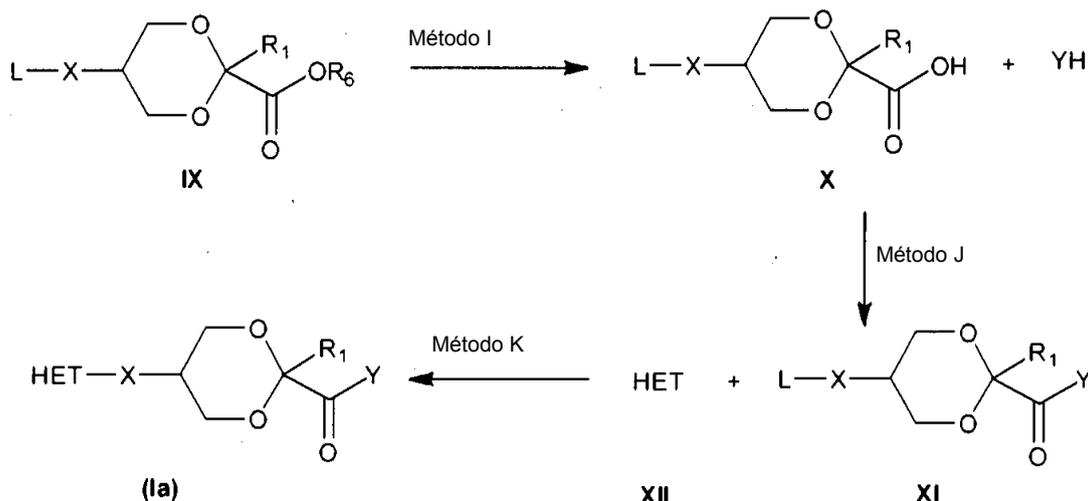
45

Método H: Los compuestos de la fórmula (I) donde 'Y' es NR_2R y en que R_2 es OH y 'A', R_1 , R_3 y 'X' son tal como se definen anteriormente pueden prepararse además a partir de los compuestos de éster de la fórmula (VII) correspondientes utilizando métodos adecuados disponibles en la literatura para la conversión de un éster a un ácido hidroxámico.

50

Esquema 2: Los compuestos de la fórmula general (Ia) donde 'HET' representa grupos heteroarilo o heterociclilo que están conectados a X a través de átomo de N, puede prepararse también mediante reacciones indicadas en el Esquema 2 más abajo.

55



Método I: El compuesto de la fórmula **(IX)** se puede hidrolizar al compuesto de fórmula **(X)** en la que 'L', 'X', R_1 y R_6 son tal como se han definido anteriormente utilizando una base adecuada, por ejemplo, NaOH, LiOH, KOH y similares. La reacción puede llevarse a cabo en disolventes adecuados como por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y similares, THF, agua o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 ° C a la temperatura de reflujo del/de los disolvente (s) utilizado(s) y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

Método J: Los compuestos de la fórmula **(XI)** en la que R_1 , 'L', 'X' y 'Y' son tal como se han definido anteriormente se pueden preparar mediante acoplamiento de los compuestos de la fórmula **(X)** y HET utilizando métodos adecuados disponibles en la literatura para el acoplamiento de péptidos estándar.

Método K: Los compuestos de fórmula **(Ia)** donde Het 'representa heteroarilo o heterociclilo y R_1 , 'X' y 'Y' son tal como se definen anteriormente pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general **(XI)** donde R_1 , 'L', 'X' y 'Y' son tal como se definen anteriormente con compuestos de la fórmula general **(XII)** en la que 'HET' representa heteroarilo o heterociclilo en presencia de una base apropiada (por ejemplo, NaOH, KOH, NaH, $KOt-Bu$ y similares) en un disolvente apropiado tal como sulfóxido de dimetilo, THF, DMF, tolueno, dioxano y similares, o sus mezclas adecuadas. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas que van desde 0 ° C hasta el punto de ebullición del / de los disolvente (s) utilizado(s). La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte. El tiempo de reacción puede variar de 2 horas a 2 días.

Los compuestos de la fórmula **(I)** o las composiciones farmacéuticas que los contienen son útiles como ligandos PCSK9 adecuados para los seres humanos y otros animales de sangre caliente, y se pueden administrar ya sea por administración oral, tópica o parenteral para el tratamiento de diversas condiciones de enfermedad asociadas con la dislipidemia, y trastornos relacionados.

La composición farmacéutica se proporciona empleando técnicas convencionales. Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria contiene una cantidad eficaz del componente activo, es decir, los compuestos de fórmula **(1)** de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

La cantidad de componente activo, es decir, los compuestos de la fórmula **(I)** de acuerdo con esta descripción, en la composición farmacéutica y forma de dosificación unitaria del mismo puede variarse o ajustarse ampliamente dependiendo del método de aplicación particular, de la potencia del compuesto particular y de la concentración deseada. Generalmente, la cantidad de componente activo oscilará entre 0,5% a 90% en peso de la composición.

Los compuestos de la presente descripción o sus composiciones farmacéuticas adecuadas son inhibidores de PCSK9 y se pueden utilizar para el tratamiento de la dislipidemia y enfermedades relacionadas con un individuo en necesidad de dicho tratamiento.

Los datos espectrales de 1H NMR proporcionados en los ejemplos (ver más abajo) se registraron utilizando un espectrómetro de 400 MHz (Bruker A Vance-400) y reportados en escala δ . Hasta que no se indique de otro modo el disolvente usado para NMR es $CDCl_3$ utilizando tetrametil silano como patrón interno. Los datos espectrales de masa (ESI-MS) en los ejemplos se registran utilizando un espectrómetro Shimadzu LC-MS 2010-A.

Ejemplo 1

N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

Paso 1: dietil 2 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) malonato

5 Se añadió malonato de dietilo (58 gm, 0,12 moles) gota a gota a una suspensión de hielo frío de NaH (50%) (8,7 g, 0,18 moles) en THF (50 ml) a 0-10° C durante un período de 30 min. bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25° C durante 30 min. Se añadió una solución de 4- (clorometil) -5-metil-2-feniloxazol (25 g, 0,12 moles) en THF (100 ml) a la mezcla de reacción a 25° C y la mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío. El exceso de malonato de dietilo se separó por destilación a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 5% a 7% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 23 g del producto requerido como líquido espeso.

15 ¹H NMR: 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,07 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,15 -4,22 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 331,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 58%

20 Paso 2: 2 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) propano-1,3-diol

Se añadió NaBH₄ (21 gm, 0,56 moles) en pequeñas porciones a una solución del producto del paso 1 (23 g, 0,69 moles) en EtOH (80 ml) a 10° C y la mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se acidificó (pH 2) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío. El residuo se trituró en diisopropil éter para proporcionar 8,0 g de producto como sólido blanco.

25 ¹H NMR: 2,3 - 2,1 1 (m, 1 H), 2,36 (s, 3H), 2,66 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,71 -3,82 (m, 4H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,94-7,98 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 247,1 (M + H)⁺

30 Rendimiento: 46%

Paso 3: metil 2-metil-5 - ((5-metil 2-feniloxazol-4-il)metil) -1,3-dioxano-2- carboxilato

35 Se añadió piruvato de metilo (15,5 ml, 0,17 moles) a una solución del producto del paso 2 (7,0 gm, 0,028 moles) en CH₃CN (50 ml) seguido de adición gota a gota de BF₃Et₂O (10,68 ml, 0,085 moles) a 25° C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución heladora de NaHCO₃ (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 15% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 6,5 g del producto requerido como líquido espeso.

40 ESI / MS m / z: 331,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 69%

Paso 4: 2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- ácido carboxílico

45 A una solución del producto del paso 3 (5,0 g, 15,10 mmoles) en una mezcla de metanol (6 ml), THF (18 ml) y H₂O (6 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1,27 gm, 30,20 mmoles) en agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 3,5 gm de producto como la mezcla de cis y trans isómero como un sólido blanco.

50 ESI / MS m / z: 317,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 77%

Paso 5: N- (benciloxi) -2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida

55 A una solución del producto del paso 4 (1,76 g, 5,6 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron, O-bencil clorhidrato de hidroxilamina (927 mg, 5,8 mmoles), HOBT (1,16 g, 8,7 mmoles), EDCI (1,28 g, 6,6 mmoles) y N-etil morfolina (2,11 ml, 16,7 mmoles) y la mezcla de reacción se removió a 25° C durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El sólido blanco separado se filtró y se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ a vacío para proporcionar 10,7 g del producto deseado como líquido espeso.

60 ESI / MS m / z: 445,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 86%

Ejemplo 2

65 N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

Paso 1: 2-metil-5 -t- ((5 metil-2-feniloxazol-4-il) -metil) - 1,3-dioxano-2- ácido carboxílico

El producto obtenido en el paso 4 del ejemplo 1 se recristalizó utilizando 5% de metanol en acetato de etilo (20 ml) a 25° C para proporcionar 1,76 mg de cis isómero puro como sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-D6): 1,32 (s, 3H), 2,26-2,24 (m, 3H), 2,28 (m, 3H), 3,44 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 11,4 y 3,4 Hz, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 8,87-8,90 (m, 2H).

5 ESI / MS m / z: 317,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 37%

Paso 2: N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

10 A una solución del producto del paso 1 (1,76 g, 5,6 mmoles) en DMF (10 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina O-bencilo (927 mg, 5,8 mmoles), HOBT (1,16 g, 8,7 mmoles), EDCI (1,28 gm, 6,6 mmoles) y N-etil morfolina (2,1 ml, 16,7 mmoles) y la mezcla de reacción se removió a 25° C durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El sólido blanco separado se filtró y se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ a vacío para proporcionar 1,7 g del producto deseado como líquido espeso.

15 ¹H NMR (DMSO-D6): 1,25 (s, 3H), 2,11 -2,15 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,30 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,74 -3,78 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,32-7,39 (m, 5H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,50- 7.89 (m, 2H), 11,45 (s, NH).

ESI / MS m / z: 423,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 45%

20 **Ejemplo 3**

N- (benciloxi) -2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxano-2- carboxamida

Paso 1: 2-metil-5 -t- ((5-metil -2-feniloxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- ácido carboxílico

25 El licor madre después de la cristalización del cis isómero en el paso 1 del Ejemplo 2 se concentró a vacío. El residuo se recristalizó utilizando acetato de etilo (30 ml) a 25° C para proporcionar 1,5 g de trans isómero puro como sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-D6): 1,39 (s, 3H), 1,70-1,74 (m, 1 H), 2,23 (s, 3H), 2,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 11,8 y 2,2 Hz, 2H), 7,43-7,51 (m, 3H), 8,86-8,89 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 317,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 31%

30

Paso 2: N- (benciloxi) -2-metil-5 -t- ((2-feniloxazol-4-il-5-metil) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

35 A una solución del producto de la etapa 4 (1,50 g, 4,77 mmoles) en DMF (10 ml), se añadió clorhidrato de hidroxilamina O-bencilo (927 mg, 5,8 mmoles), HOBT (1,00 g, 7,44 mmoles), EDCI (1,10 g, 5,7 mmoles) y N-etil morfolina (1,80 ml, 14,31 mmoles) y la mezcla de reacción se removió a 25° C durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El sólido blanco separado se filtró y se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ bajo vacío para proporcionar 1,4 g del producto deseado como líquido espeso.

¹H NMR: 1,49 (s, 3H), 1,83-1,89 (m, 1 H), 2,34 (s, 3H), 2,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,34-7,45 (m, 8H), 7,94- 7.97 (m, 2H), 8,67 (s, NH).

40 ESI / MS m / z: 423,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 42%

Ejemplo 4

N- (hidroxi) -2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

45 A una suspensión de 10% de paladio sobre carbón vegetal (150 mg) en metanol (20 ml) se añadió el producto del paso 5 (1,7 gm, 4,04 mmoles) seguido de la adición de formiato de amonio (1,27 g, 20,2 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2-5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) (25 ml) para obtener 900 mg del producto deseado como un sólido blanco.

50 ESI / MS m / z: 333,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 67%

55 **Ejemplo 5**

N-benciloxi-5-c- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -2-metil-1,3-dioxano-2-carboxamida Paso 1: c-5- (3-cloropropil) -2 metil-1,3-dioxano 2- ácido carboxílico

60 A una solución de metil 5- (3-cloropropil) -2-metil-1,3-dioxano-2-carboxilato (5,0 g, 0,021 moles) en una mezcla de metanol (8 ml), THF (24 ml) y H₂O (8 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1,77 g, 0,042 moles) en agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 3,91 g de producto como líquido espeso.

65 ¹H NMR: 1.20 - 1.27 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,71 - 1,78 (m, 2H), 2.3 a 2.9 (m, 1 H), 3.47- 3.59 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 12,2 y 4,6 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 222,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 83%

Paso 2: N- (benciloxi) -5-c- (3-cloropropil) -2-metil-1,3-dioxano-2-carboxamida

A una solución del producto del paso 1 (3,91 gm, 0,0176 moles) en DMF (20 ml), se añadió O-bencilo clorhidrato de hidroxilamina (2,93 g, 0,0184 moles), HOBt (3,70 g, 0,0275 moles), EDCI (4,05 g, 0,0211 moles) y N-etil morfolina (6,2 ml, 0,0528 moles) y la mezcla de reacción se removió a 25° C durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo mediante acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se trituró en hexano para proporcionar 5,3 g de producto en forma de líquido espeso.

¹H NMR: 1,12-1,20 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 1 H), 3,27 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,85-3,88 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,35-7,41 (m, 5H).

ESI / MS m / z: 327,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 89%

Paso 3: N- (benciloxi) -c-5- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida

A una suspensión enfriada con hielo de polvo de KOH (685 mg, 12,23 mmoles) en DMSO (2 ml), se añadió una solución del producto del paso 2 (1,0 g, 3,06 mmoles) y 9H-carbazol (51 mg, 13,06 mmoles) en DMSO (3 ml) gota a gota a 0-5° C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se removió a 25° C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo mediante acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida.

El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 17% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 500 mg de producto como líquido espeso.

¹H NMR: 1,02-1,04 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,79- 1,83 (m, 2H), 1,89 a 1,91 (m, 1H), 3,15 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 11,0 y 4,2, 2H), 4,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 7H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,55 (s, NH) ..

ESI / MS m / z: 459,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 92%

Los siguientes ejemplos se prepararon siguiendo los procedimientos generales proporcionados en los **Ejemplos 1-5**, con modificaciones adecuadas, modificaciones y otras variaciones del proceso que entran dentro del alcance de una persona experta en la técnica.

Ejemplo 6

N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,28 (s, 3H), 2,12 - 2,18 (m, 1 H), 2,20 - 2,21 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,43 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,79-3,83 (dd, J = 12,0 y 4,0 Hz, 2H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,88-7,90 (m, 2H), 8,85 (s, NH), 10,84 (s, OH).

ESI / MS m / z: 333,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 67%

Ejemplo 7

N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,36 (s, 3H), 1,74 (m, 1 H), 2,33 (s, 3H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,88-7,90 (m, 2H), 8,83 (s, NH), 10,81 (s, OH).

ESI / MS m / z: 333,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 27%

Ejemplo 8

2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 415,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 76%

Ejemplo 9

2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,05-1,15 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,45- 1,49 (m, 2H), 1,65- 1,72 (m, 1 H), 2,13 a 2,20 (m, 1 H), 2,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 - 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,77-3,84 (m, 4H), 7,44- 7,51 (m, 3H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,05 (t, NH).

ESI / MS m / z: 416,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 95%

Ejemplo 10

2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 416,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 84%

Ejemplo 11

5 (2-metil-5-((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

ESI / MS m / z: 387,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 41%

Ejemplo 12

10 (2-metil-5-c-((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D6): 1,33 (s, 3H), 2,1 8-2,25 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,51 -3,56 (m, 8H), 3,76-3,77 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 11,6 y 3,6 Hz, 2H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,87-7,90 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 409,0 (+ Na)⁺
Rendimiento: 65%

Ejemplo 13

15 (2-metil-5-t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

ESI / MS m / z: 387,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 58%

Ejemplo 14

20 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-l-il) metanona

¹H NMR: 1,49 (s, 3H), 2,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,39-2,50 (m, 5H), 3,63 (t , J = 11,6 Hz, 2H), 3,72-3,74 (m, 2H), 3,86-3,88 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,95-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 400,0 (M + H)⁺
Rendimiento: 48%

Ejemplo 15

30 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxan-2-il) (piperidin-l - il) metanona

¹H NMR: 1,49 (s, 3H), 1,53-1,73 (m, 6H), 2,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,42- 2,51 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,78-3,79 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,95-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 384,9 (M + H)⁺
Rendimiento: 85%

Ejemplo 16

35 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (tiomorfolino) metanona

¹H NMR: 1,50 (s, 3H), 2,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,66- 2,68 (m, 4H), 3,63 (t , J = 11,4 Hz, 2H), 3,94-3,95 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 4,10 a 4,11 (m, 2H), 7,40- 7,45 (m, 3H), 7,95-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 403,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 84%

Ejemplo 17

45 (1, l -dioxidotiomorfolino) (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxan-2-il) metanona

¹H NMR: 1,53 (s, 3H), 2,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,43-2,49 (m, 1H), 3,063.08 (m, 4H), 3,60 (t , J = 11,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 4,19 - 4,20 (m, 2H), 4,36 (bs, 2H), 7,41 -7,46 (m, 3H) , 7,94-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 434,8 (M + H)⁺
Rendimiento: 74%

Ejemplo 18

55 2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 444,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 55%

Ejemplo 19

60 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 3-dioxano-2-carboxamida 1,

¹H NMR: 1,51 (s, 3H), 2,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,38-2,45 (m, 1 H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H) , 3,57-3,66 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 4H), 4,01 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,32-7,33 (m, NH), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 444,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 84%

Ejemplo 20

65 2-metil-5-t- ((5-metil-feniloxazol-4-il) metil)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,3 dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 444,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 49%

Ejemplo 21

5 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2- (4-metilpiperazin- l- il) - 2-oxoetil) - 1, 3-dioxano -2-carboxamida

¹H NMR: 1,50 (s, 3H), 2,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 5H), 3,42 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,34-7,36 (m, NH), 7,37- 7,44 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 457,5 (M + H)⁺

10 Rendimiento: 52%

Ejemplo 22

15 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2- (piperidin-l - il) etil) - 1, 3-dioxano- 2-carboxamida

¹H NMR: 1,51 (s, 3H), 1,55- 1,71 (m, 6H), 2,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,37- 2,44 (m, 1 H), 3,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,56-3,62 (m, 4H), 4,00 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 5,2 Hz, 2H) , 7,39-7,44 (m, 4H), 7,93-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 442,4 (M + H)⁺

20 Rendimiento: 68%

Ejemplo 23

2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2- tiomorfolinoetil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

25 ¹H NMR: 1,51 (s, 3H), 2,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,37-2,45 (m, 1 H), 2,64- 2,66 (m, 4H), 3,56 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,34 (s, NH), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 460,4 (M + H)⁺

Rendimiento: 54%

Ejemplo 24

30 N- (2- (1,1 -dioxidotiomorfolino) -2-oxoetil) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,51 (s, 3H), 2,27 a 2,29 (m, 5H), 2,37-2,43 (m, 1H), 3,7 a 3,10 (m, 4H), 3,58 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,942.96 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,0 y 4,0 Hz, 2H), 4,13 a 4,14 (m, 2H), 4,20 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,21 (bs, NH), 7,41 -7,44 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

35 ESI / MS m / z: 491,8 (M + H)⁺

Rendimiento: 47%

Ejemplo 25

40 2-metil-5-c- ((5-metil-2-4-il-feniloxazol) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) amino) etil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,25-1,32 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,59-1,63 (m, 2H), 1,71 -1,80 (m, 1H), 2,26- 2,29 (m, 5H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,54 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 6H), 6,12 (s, NH), 7,08 (t, J = 5,4 Hz, NH), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).

45 ESI / MS m / z: 427,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 53%

Ejemplo 26

50 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-morfolino-3-oxopropil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,45 (s, 3H), 2,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,54 (t, J = 5,8 Hz, 2H) , 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,62-3,68 (m, 8H), 3,98 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H) , 7,13 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 458,0 (M + H)⁺

55 Rendimiento: 84%

Ejemplo 27

60 2-metil-5-c- ((5-metil-2-4-il-feniloxazol) metil) -N- (3-oxo-3 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) amino) propil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,25-1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,50-1,51 (m, 2H), 0,69-1,78 1 (m, 1H), 2,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,39 (m, 1 H), 2,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H) , 3,31 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 3,59 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94-4,02 (m, 4H), 5,82 (bs, NH), 7,06 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 486,1 (M + H)⁺

65 Rendimiento: 48%

Ejemplo 28

2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3- tiomorfolinopropil) -1,3-dioxano-2-carboxamida
¹H NMR: 1,45 (s, 3H), 2,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 2,54 (t, J = 5,8 Hz, 2H) ,
 2,59-2,62 (m, 4H), 3,49 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H),
 3,98 (dd, J = 11,8 y 4,2 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

5 ESI / MS m / z: 473,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 82%

Ejemplo 29

N- (3- (l, l -dioxidotiomorfolino) -3-oxopropil) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-
 carboxamida

10

¹H NMR: 1,45 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 6H), 2,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,5 a 3,10 (m, 4H), 3,51 (t, J = 10,6 Hz,
 2H) , 3,61 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97-4,03 (m, 4H), 4,11 -4,12 (m, 2H), 7,01 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,40-7,45 (m,
 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 506,1 (M + H)⁺

15

Rendimiento: 23%

Ejemplo 30

2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3- (piperidin-l - il) propil) - 1,3-dioxane- 2-
 carboxamida

20

¹H NMR: 1,45 (s, 3H), 1 .50- 1,56 (m, 4H), 1 .60- 1,64 (m, 2H), 2,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32-
 2,42 (m, 1 H), 2,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,59- 3,65 (m, 4H), 3,61 (q, J = 6,0 Hz, 2H),
 3,97 (dd, J = 11,8.

Y 4,2 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 456,0 (M + H)⁺

25

Rendimiento: 82%

Ejemplo 31

2- metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3- (4-metilpiperazin- l il) -
 3- oxopropil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

30

¹H NMR: 1,45 (s, 3H), 2,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 5H). 2,55 (t, J = 5,8
 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,61 -3,65 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 12,0 y 4.4 Hz, 2H),
 7,16 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 471,0 (M + H)⁺

35

Rendimiento: 63%

Ejemplo 32

2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-l -fenilbutan-2-il) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 463,5 (M + H)⁺

40

Rendimiento: 77%

Ejemplo 33

N-benciloxi-2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida

ESI / MS m / z: 437,2 (M + H)⁺

45

Rendimiento: 52%

Ejemplo 34

N-hidroxi-2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- carboxamida ESI / MS m / z: 437,2
 (M + H)⁺

50

Rendimiento: 59%

Ejemplo 35

N-hidroxi-2-metil-5-c- (2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR (CD3OD): 1.37- 1.44 (m, 5H), 1,96-1,99 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (t, J =
 11,6 Hz, 2H), 3,91 -3,96 (dd, J = 12 y 4,4 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H).

55

ESI / MS m / z: 347,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 62%

Ejemplo 36

N-hidroxi-2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

60

¹H NMR (CD3OD): 1,44 (s, 3H), 1,48-1,49 (m, 1H), 1,97-2,03 (in, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H)
), 3,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,95-3,98 (dd, J = 11,8 y 3,2 Hz, 2H), 7,46-7,49 (in, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H) .

ESI / MS m / z: 346,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 41%

65

Ejemplo 37

2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano-2-
 carboxamida

ESI / MS m / z: 429,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 98%

Ejemplo 38

- 5 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida
'H NMR: 1,25- 1,45 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 2,01 - 2,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,42 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 6,38 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,38-7,44 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).
- 10 ESI / MS m / z: 429,4 (M + H)⁺
Rendimiento: 90%

Ejemplo 39

- 15 2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida
ESI / MS m / z: 429,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 59%

Ejemplo 40

- 20 (2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
ESI / MS m / z: 401,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 98%

Ejemplo 41

- 25 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
'H NMR: 1,39-1,45 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 2,4 - 2,12. (M, l H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,64-3,77 (m, 6H), 3,87-3,89 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 11,6 y 4,6 Hz, 2H), 7,37-7,44 (in, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).
- 30 ESI / MS m / z: 401,4 (M + H)⁺
Rendimiento: 83%

Ejemplo 42

- 35 (2-metil-5-t- 2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
ESI / MS m / z: 401,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 79%

Ejemplo 43

- 40 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-l-il) metanona
'H NMR: 1,40 - 1,46 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 2,05 - 2,11 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,38- 2,46 (m, 6H), 3,54 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,88-3,89 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 12,0 y 4,8 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).
- ESI / MS m / z: 413,9 (M + H)⁺
Rendimiento: 80%

Ejemplo 44

- 45 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxan-2-il) (piperidin-l - il) metanona
'H NMR: 1,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,55-1,64 (m, 6H), 2,02 - 2,11 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).
- 50 ESI / MS m / z: 399,0 (M + H)⁺
Rendimiento: 74%

Ejemplo 45

- 55 (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxan-2- il) (tiomorfolino) metanona
'H NMR: 1,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 2,03 - 2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,62-2,69 (m, 4H), 3,52 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,93-3,99 (m, 4H), 4,8 a 4,12 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).
- 60 ESI / MS m / z: 438,9 (M + Na)⁺
Rendimiento: 74%

Ejemplo 46

- 65 (1, 1 -dioxidotiomorfolino) (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxan-2-il) metanona
'H NMR: 1,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 2,5 - 2,14 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,4 -3,10 (m, 4H), 3,46 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 4,19 a 4,20 (m, 2H), 4,35-4,36 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H).
- ESI / MS m / z: 449,0 (M + H)⁺
Rendimiento: 80%

Ejemplo 47

2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida

ESI MS m / z: 459,0 (M + H)⁺

5 Rendimiento: 75%

Ejemplo 48

2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 2,3 - 2,9 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), 3,48 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,94-7,97 (m, 2H), 7,30 (bs, NH).ESI / MS m / z: 459,1 (M + H)⁺

10 Rendimiento: 68%

Ejemplo 49

2-metil-5-t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H MR: 1,53 (s, 3H), 1,57-1,60 (m, 1H), 1,93 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 11,8 y 4,2 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 11. 8 y 3,4 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,95-3,98 (m, 2H).ESI / MS m / z: 458,1 (M + H)⁺

15 Rendimiento: 72%

Ejemplo 50

2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metilo) amino) etil) -1, 3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,25-1,36 (m, 2H), 1,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (dd, J = 13,0 y 1,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,75 (m, 1H), 2,01 -2,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 -3,38 (m, 2H), 3,44 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,94-4,01 (m, 6H), 6,29 (bs, NH), 7,08 (t, J = 6,4 Hz, NH), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H).ESI / MS m / z: 486,0 (M + H)⁺

25 Rendimiento: 50%

Ejemplo 51

2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2- (4- metilpiperazin l-il) - 2-oxoetil) - 1,3 dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,39 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 2,2 - 2,9 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 6H), 3,43 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 11,8 y 4,6 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 4,0 Hz, NH), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H).ESI / MS m / z: 471,0 (M + H)⁺

35 Rendimiento: 33%

Ejemplo 52

2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2-tiomorfolinoetil)-1,3 -dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 2,3 - 2,8 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,41 (T, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64-2,67 (m, 4H), 3,47 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,32 (bs, NH), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).ESI / MS m / z: 474,0 (M + H)⁺

45 Rendimiento: 70%

Ejemplo 53

2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2- (piperidin -l-il) etil) -1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,55-1,69 (m, 6H), 2,2 - 2,8 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H).ESI / MS m / z: 456,0 (M + H)⁺

55 Rendimiento: 85%

Ejemplo 54

2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (3-oxo-l -fenilbutan-2-il) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 477,4 (M + H)⁺

60 Rendimiento: 28%

Ejemplo 55

2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2 - ((3-oxo-1 - fenilbutan-2-il) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 534,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 53%

5

Ejemplo 56

N-benciloxi-2-metil-((5 - (p-tolil) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

ESI / MS m / z: 459,1 (M + Na)⁺

Rendimiento: 63%

10

Ejemplo 57

N-benciloxi-2-metil-5-c- ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR: 1,43 (s, 3H), 2,19 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,37 (m, 1H), 3,46 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 12 y 4,4 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,43 (m, 5H), 7,83 (d, J = 8,0 HHZ, 2H), 8,68 (s, NH).

ESI / MS m / z: 437,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 68%

15

Ejemplo 58

N-benciloxi-2-metil-5 -t- ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR: 1,49 (s, 3H), 1,84-1,86 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,85-3,88 (dd, J = 12 y 2,8 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,84 (d, J = 8,0 HHZ, 2H), 8,65 (s, NH).

ESI / MS m / z: 437,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 55%

20

25

Ejemplo 59

N-hidroxi-2-metil-5 - ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

ESI / MS m / z: 368,9 (M + Na)⁺

Rendimiento: 65%

30

Ejemplo 60

N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil)-1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR (DMSO-D6): 1,27 (s, 3H), 2,14 - 2,19 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,41 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 11,2 y 4,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 HHZ, 2H).

ESI / MS m / z: 346,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 52%

35

Ejemplo 61

N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR: 1,52 (s, 3H), 1,94-1,95 (m, 1 H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 2H), 8,96 (bs, NH).

ESI / MS m / z: 347,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 62%

40

45

Ejemplo 62

2-metil-5 - ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano -2-carboxamida

ESI / MS m / z: 429,3 (M + H)⁺

Rendimiento: 55%

50

Ejemplo 63

2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3 dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,29 -1,40 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,78- 1,79 (m, 1 H), 2,26-2,27 (m, 5H), 2,36-2,39 (m, 4H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 11 Hz, 2H), 3,96-4,03 (m, 4H), 6,45 (t, J = 6,0 Hz, NH), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 HHZ, 2H).

ESI / MS m / z: 429,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 46%

55

60

Ejemplo 64

2-metil-5-t- ((5-metil -2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida

¹H NMR: 1,08 -1,16 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,69-1,73 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,78-3,84 (m, 4H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 HHZ, 2H), 8,07 (t, J = 6,0 Hz, NH).

65

ESI / MS m / z: 429,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 43%

Ejemplo 65

5 (2- metil-5-((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
ESI / MS m / z: 401,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 46%

Ejemplo 66

10 (2-metil-5-c-((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
¹H NMR: 1,33 (s, 3H), 2,20 - 2,21 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,52-3,56 (m, 8H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,80-3,84 (dd, J = 11,2 Hz y 3,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H).
ESI / MS m / z: 401,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 80%

Ejemplo 67

15 (2-metil-5-t-((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
¹H NMR (DMSO-D₆): 1,41 (s, 3H), 1,75-1,76 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 6H), 3,64 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,77-3,79 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 11,6 2,4 Hz, 2H) , 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
ESI / MS m / z: 401,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 73%

Ejemplo 68

20 (2-metil-5-((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil)-N (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida
ESI / MS m / z: 458,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 67%

Ejemplo 69

25 (2-metil-5-c-((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil)-N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida
¹H NMR (DMSO-D₆): 1,30 (s, 3H), 2,14 - 2,19 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,40- 3,43 (m, 4H), 3,53 -3,64 (m, 6H), 3,79-3,82 (dd, J = 11,8 y 4,4 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,0, 2H), 7,93 (t, J = 5,6 Hz, NH).
ESI / MS m / z: 458,4 (M + H)⁺
Rendimiento: 68%

Ejemplo 70

30 (2-metil-5-t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida
ESI / MS m / z: 458,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 59%

Ejemplo 71

35 N- (benziloxi) -5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1, 3-dioxano-2- carboxamida
ESI / MS m / z: 403,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 54%

Ejemplo 72

40 5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida
ESI / MS m / z: 313,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 50%

Ejemplo 73

45 (5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil- 1, 3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona
ESI / MS m / z: 367,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 38%

Ejemplo 74

50 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida
¹H NMR (DMSO-D₆): 1,09 - 1,15 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,70-1,71 (m, 1H), 2,11 - 2,18 (m, 3H) , 2,23 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18- 3,24 (m, 2H), 3,35 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,78- 3,81 (m, 4H), 6,85 (dd, J = 3,6 y 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 6,0 Hz, NH).
ESI / MS m / z: 435,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 88%

Ejemplo 75

2-metil-5-*t*-((5-metil-2-(5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro

2H-piran-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,25-1,36 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,73-1,75 (m, 1H), 1,91-1,95 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,72-3,75 (dd, J = 11,8 y 2,6 Hz, 2H), 3,93-4,00 (m, 4H), 6,47 (T, J = 6,0 Hz, NH), 6,73 (dd, J = 2,2 y 1,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

ESI / MS m / z: 435,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 66%

Ejemplo 76

2-metil-5-*c*-((5-metil-2-(5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,33 (s, 3H), 2.16 - 2.17 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,50- 3,57 (m, 8H), 3,76-3,82 (m, 4H), 6,85 (dd, J = 3,6 y 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

ESI / MS m / z: 407,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 92%

Ejemplo 77

2-metil-5-*t*-((5-metil-2-(5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,41 (s, 3H), 1,72 - 1,73 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,51 -3,64 (m, 8H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 11,6 y 2,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 3,6 y 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

ESI / MS m / z: 407,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 75%

Ejemplo 78

N-benciloxi-2-metil-5-*c*-((5-metil-2-(piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,44 (s, 3H), 2,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,31 - 2,34 (m, 1H), 3,45 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,78 (dd, J = 4,4 y 1,6 Hz, 2H), 8,66 (dd, J = 4,6 y 1,4 Hz, 2H), 8,97 (s, NH).

ESI / MS m / z: 423,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 75%

Ejemplo 79

N-benciloxi-2-metil-5-*t*-((5-metil-2-(piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) - 1, 3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,49 (s, 3H), 1,81 - 1,86 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,87-3,90 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 5H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,68 (dd, J = 4,6 y 1,4 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 424,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 75%

Ejemplo 80

N-hidroxi-2-metil-5-*c*-((5-metil-2-(piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,28 (s, 3H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 2,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,41 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 11,8 y 4,2 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 4,4 y 1,6 Hz, 2H), 8,69 (dd, J = 4,4 y 1,6 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 333,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 61%

Ejemplo 81

N-hidroxi-2-metil-5-*t*-((5-metil-2-(piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,36 (s, 3H), 1,74 - 1,75 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 11,8 y 2,6 Hz, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,68-8,70 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 333,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 33%

Ejemplo 82

(2-metil-5-*c*-((5-metil-2-(piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,34 (s, 3H), 2,20 - 2,26 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,50 - 3,57 (m, 8H), 3,76 - 3,77 (m, 2H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 4,6 y 1,8 Hz, 2H), 8,69 (dd, J = 4,6 y 1,4 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 387,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 49%

Ejemplo 83

(2-metil-5-*t*-((5-metil-2-(piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,42 (s, 3H), 0,75 - 1,78 1 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 6H), 3,63 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,76 - 3,78 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,8 y 2,6 Hz, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,68 (dd, J = 4,6 y 1,4 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 387,9 (M + H)⁺
Rendimiento: 16%

Ejemplo 84

- 5 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil 1) - 1,3-dioxano-2-carboxamida
'H NMR: 1,34 - 1,49 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,60 - 1,63 (m, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 1 H), 2,2 - 2,32 (m, 5H), 2,35 - 2,42 (m, 1H), 3,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,52 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,98-4,04 (m, 4H), 6,46 (t, J = 6,0 Hz, NH), 7,80 (dd, J = 4,8 y 1,6 Hz, 2H), 8,70 (dd, J = 4,4 y 1,6 Hz, 2H).
10 ESI / MS m / z: 416,0 (M + H)⁺
Rendimiento: 38%

Ejemplo 85

- 15 2-metil-5-f- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil 1) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida
'H NMR (DMSO-D6): 1,09-1,13 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18 a 3,24 (m, 2H), 3,61 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,78-3,84 (m, 4H), 7,80 (dd, J = 4,4 y 1,6 Hz, 2H), 8,04 (t, J = 6,0 Hz, NH), 8,68 (m, 2H).
20 ESI / MS m / z: 416,0 (M + H)⁺
Rendimiento: 27%

Ejemplo 86

- 25 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2- oxoetil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida
'H NMR: 1,51 (s, 3H), 2,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,38-2,43 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,57-3,66 (m, 4H), 3,70-3,72 (m, 4H), 4,01 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,31 -7,33 (t, NH), 7,79 (dd, J = 4,8 y 1,4 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H).
30 ESI / MS m / z: 444,9 (M + H)⁺
Rendimiento: 68%

Ejemplo 87

- 35 2-metil-5-f- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2- oxoetil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida
'H NMR: 1,56 (s, 3H), 1,88-1,92 (m, 1 H), 2,40 (s, 3H), 2,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,0 Hz, 2H) , 3,63-3,65 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,76-3,78 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,0 y 2,8 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 4,4 Hz , 2H), 7,31 -7,33 (t, NH), 7,79 (dd, J = 4,8 y 1,6 Hz, 2H), 8,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H).
40 ESI / MS m / z: 445,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 63%

Ejemplo 88

- 45 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida
'H NMR: 1,30-1,37 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,59-1,63 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 1H), 2,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,55 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,95-4,13 (m, 6H), 6,12 (bs, NH), 7,08 (t, J = 5,4 Hz, NH), 7,79 (d, J = 4,8 y 1,6 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 4,8 y 1,6 Hz, 2H).
50 ESI / MS m / z: 473,3 (M + H)⁺
Rendimiento: 53%

Ejemplo 89

- 55 2-metil-5-f- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida
'H NMR: 1,27- 1,35 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,92- 1,97 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,84 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,94-4,03 (m, 6H), 6,15 (m, NH), 7,08 (m, NH), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 3,6 Hz, 2H).
60 ESI / MS m / z: 473,2 (M + H)⁺
Rendimiento: 63%

Ejemplo 90

- 60 N-benciloxi-2-metil-5 - ((4-metil- 2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida
ESI / MS m / z: 507,1 (M + H)⁺
Rendimiento: 50%

Ejemplo 91

- 65 N-hidroxi-2-metil-5 - ((4-metil- 2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida
ESI / MS m / z: 416,9 (M + H)⁺
Rendimiento: 70%

Ejemplo 92

l - (2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) -N - ((tetrahidro 2H-
piran-4-il) metil) metanamina

ESI / MS m / z: 499,6 (M + H)⁺

Rendimiento: 99%

Ejemplo 93

(2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona

ESI / MS m / z: 471,5 (M + H)⁺

Rendimiento: 51%

Ejemplo 94

(2-metil-5-c- ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona

¹H NMR: 1,51 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 4H), 2,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59-3,67 (m, 4H),
3,73-3,75 (m, 4H), 3,87 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,95-3,99 (dd, J = 12,0 y 4,4 Hz, 2H), 7,66
(D, J = 8,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 471,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 36%

Ejemplo 95

(2-metil - 5-tran- ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino)
metanona

¹H NMR: 1,57 (s, 3H), 1.63-1,67 (m, 1 H), 2,47 (s, 3H), 3,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3.62- 3.66 (m, 2H), 3,71 -
3,72 (m, 4H), 3,76-3,79 (dd, J = 12,0 y 4,0 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4.9 - 4.12 (m, 2H), 7,66 (d, J =
8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 471,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 47%

Ejemplo 96

5-c- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -N-hidroxi-2-metil- 1, 3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,06 - 1,11 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1.80-1,95 (m, 3H), 3,35 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,85-3,88 (m, 2H),
4,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,21 -7,26 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 8.8 - 8.10 (m, 2H).

ESI / MS m / z: 368,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 37%

Ejemplo 97

N-hidroxi-5-c- (3- (10H-fenotiazin-10-il) propil) -2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida

¹H NMR: 1.16 - 1.19 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,93-1,94 (m, 1H), 3,32 (t, J = 11,2 Hz, 2H),
3,81 -3,89 (m, 4H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7.13 a 7.16 (m, 4H).

ESI / MS m / z: 401,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 40%

Ejemplo 98

N- (benciloxi) -5 - ((3- (terc-butil) -1- (p-tolil) -1H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 478,4 (M + H)⁺

Rendimiento: 56%

Ejemplo 99

N- (hidroxi) -5-c- ((3- (terc-butil) -1- (p-tolil) -1h-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2 -carboxamida

¹H NMR: 1,31 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2.14 - 2.19 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,35 (t, J = 11,0 Hz, 2H),
3,87 (dd, J = 12,0 y 4,0 Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 4H), 7,95 (bs, NH), 8,75 (bs, OH).

ESI / MS m / z: 387,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 10%

Ejemplo 100

N- (hidroxi) -5 -t- ((3- (terc-butil) -1- (p-tolil) -1H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2 -carboxamida

¹H NMR: 1,31 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,64-1,68 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,91 (d, J = 7,6
Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 11,8 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 12,0 y 2,8 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H),
7.21 - 7.29 (m, 4H).

ESI / MS m / z: 388,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 32%

Ejemplo 101

5 - ((3- (terc-butil) - l - (p-tolil) - 1H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4 il) metil) -1,3-
dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 470,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 90%

Ejemplo 102

5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1 H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N- (2-oxo-2- (((tetrahidro- 2H-piran-4-il) metil) amino) etil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 527,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 33%

Ejemplo 103

(5 - ((3 - (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1 H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

ESI / MS m / z: 442,4 (M + H)⁺

Rendimiento: 46%

Ejemplo 104

5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1 H-pirazol-5-il) metil) -2-metil -N - (2-morfolino-2- oxoetil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 499,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 56%

Ejemplo 105

(5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1 H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1, 3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-1-il) metanona

ESI / MS m / z: 455,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 50%

Ejemplo 106

N- (benciloxi) -5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,43 (s, 3H), 2,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,33-2,38 (m, 1 H), 3,46 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,90-3,94 (dd, J = 11,8 y 4,8 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,68 (s, 1 H).

ESI / MS m / z: 453,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 60%

Ejemplo 107

N- (benciloxi) -5-*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,48 (s, 3H), 1,82-1,87 (m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 2,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,66- 3,69 (dd, J = 12,2 y 2,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,85-3,88 (dd, J = 12,2 y 2,8 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,66 (s, NH).

ESI / MS m / z: 453,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 45%

Ejemplo 108

N-hidroxi-5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,28 (s, 3H), 1,12 - 2,18 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,78- 3,82 (m, 5H), 7,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,40 (s, NH), 10,83 (s, OH).

ESI / MS m / z: 363,0 (M + H)⁺

Rendimiento: 71%

Ejemplo 109

N-hidroxi-5 -*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,35 (s, 3H), 1,73-1,74 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,83-3,86 (dd, J = 11,6 y 2,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,83 (s, NH), 10,81 (s, OH).

ESI / MS m / z: 363,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 59%

Ejemplo 110

(5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,33 (s, 3H), 2,19 (br s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,49-3,56 (m, 8H), 3,76 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (br s, 2H), 7,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 417,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 84%

Ejemplo 111

(5 -*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) - 2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,51 -3,56 (m, 6H), 3,64 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,77-3,79 (m, 5H), 3,94 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 417,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 75%

Ejemplo 112

5 5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3- dioxano-2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,08-1,13 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 2.14 - 2.20 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 1 1 Hz, 2H), 3,77-3,83 (m. 7H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,05 (t, J = 6,0 Hz, 1 H).10 ESI / MS m / z: 445,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 59%

Ejemplo 113

15 5 -t- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR (DMSO-D₆): 1.10 -1,14 (dd, J = 12,4 y 4,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,81 -3,85 (m, 7H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (s, 1 H).20 ESI / MS m / z: 445,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 47%

Ejemplo 114

25 (5-c- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) metanona (4- metilpiperazin- 1 - il)

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2.25 - 2.28 (m, 7H), 3.50- 3.53 (m, 4H), 3,73 (br S, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (br S, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H).ESI / MS m / z: 430,3 (M + H)⁺

Rendimiento: 95%

30 **Ejemplo 115**

(5 -t- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil- 1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-I -il) metanona

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,40 (s, 3H), 1,74 (br S, 1 H), 2,20 (br S. 3H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (br S, 4H) , 2,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,47 (br S, 2H), 3,64 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3.77- 3.81 (m, 5H), 3,90-3,94 (dd, J = 11,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,79-7,82 (m, 2H).35 ESI / MS m / z: 430,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 89%

Ejemplo 116

40 N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) il-oxazol 4-) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,39 (s, 3H), 2,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32-2,39 (m, 1H), 3,45 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 11,6 y 4,4 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,35-7,44 (m. 5H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz. 2H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,69 (s, NH).45 ESI / MS m / z: 490,9 (M + H)⁺

Rendimiento: 59%

Ejemplo 117

50 N- (benciloxi) -2-metil-5-t- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,49 (s, 3H), 1.82- 1,87 (m, 1 H), 2,36 (s, 3H), 2,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 12,8 y 1,6 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 11,6 y 2,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,31 -7,43 (m. 5H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,67 (s, NH).ESI / MS m / z: 490,1 (M + H)⁺

55 Rendimiento: 58%

Ejemplo 118

N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,52 (s, 3H), 2,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35-2,43 (m, 1H), 3,54 (t, J = 11,2 Hz, 2H) , 4,01 (dd, J = 11,8 y 4,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H).60 ESI / MS m / z: 401,3 (M + H)⁺

Rendimiento: 52%

Ejemplo 119

65 N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

ESI / MS m / z: 401,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 59%

Ejemplo 120

(2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona
¹H NMR: 1,50 (s, 3H), 2,22 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 3,61-3,78 (m, 8H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 12,0 y 4,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

ESI / MS m / z: 455,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 60%

Ejemplo 121

(2-metil-5-*t*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona
¹H NMR: 1,55 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 1 H), 2,40 (s, 3H), 2,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,64- 3,67 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 6H), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,07 - 4,11 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

ESI / MS m / z: 455,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 90%

Ejemplo 122

2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,26-1,39 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,75- 1,83 (m, 1 H), 2,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 1 H), 3,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 1,8 Hz 1 , 2H), 3,52 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 3,97-4,04 (m, 4H), 6,43 (t, J = 6,0 Hz, NH), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

ESI / MS m / z: 483,1 (M + H)⁺

Rendimiento: 80%

Ejemplo 123

2-metil-5-*t*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida

¹H NMR: 1,25-1,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 0,58-1,62 1 (m, 2H), 1,73- 1,83 (m, 1 H), 1,92- 1,98 (m, 1 H), 2,39 (s, 3H), 2,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 6,45 (t, J = 6,2 Hz, NH), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

ESI / MS m / z: 483,2 (M + H)⁺

Rendimiento: 58%

En una realización, se proporciona un método de identificación de moléculas pequeñas como inhibidores de PCSK 9 a través del modelado in-silico. Para la identificación de moléculas que pueden unirse a la PCSK9, se generó un mutante insilico de PCS 9 sin prodominio que posteriormente fue tomado para simulaciones de acoplamiento.

Sorprendentemente, se encontró que las pequeñas moléculas que se unen al sitio catalítico tal como se proporciona a continuación, muestran unos efectos relevantes in- vitro e in vivo de la inhibición de PCSK9. La nomenclatura incluyendo la numeración de aminoácidos es según la estructura de cristal 3BPS de PCSK9 obtenida de banco de datos de proteínas (www.pdb.org).

Secuencia de aminoácidos del sitio catalítico de PCSK 9:

ASP 186 TR 187 LYS 222 HIS 224 HIS 226 LEU 230 VAL 252 LEU 253 ASN 254 GLN 256 GLY 257 LYS 258 GLY 259 TR 260 VAL 261 SER 262 THR 264 LEU 287 PRO 288 LEU 289 ALA 290 GLY 291 GLY 292 LEU 297 ALA 314 ALA 315 ASN 317 PHE 318 TYR 325 SER 326 PRO 327 SER 386 GLN 387

En una realización preferida, las moléculas pequeñas que se unen a uno o más de los aminoácidos comprenden la tríada catalítica HIS 226 SER 386 ASP 186 solo o en combinación con otros aminoácidos desde el sitio catalítico.

Estudios de acoplamiento:

Las moléculas de unión PCS 9 se identificaron utilizando estudios de acoplamiento in silico utilizando estructura de cristal de proteína PCSK9 (3BPS) cristalizada con dominio EGF-A de LDL-R (PNAS, 105 (6), 1820- 1825, 2008), pro-dominio y CRD obtenidos de bancos de datos de proteínas (PDB) de bases de datos a disposición del público. Hemos generado informáticamente un mutante de PCSK9 sin prodominio, en el que el sitio activo consiste en, pero no se limita a, los siguientes aminoácidos:

ASP 186 TR 187 LYS 222 H ES 226 LEU 230 VAL 252 LEU 253 ASN 254 GLN 256 GLY 257 LYS 258 GLY 259 TR 260 VAL 261 SER 262 TR 264 LEU 287 PRO 288 LEU 289 ALA 290 GLY 291 GLY 292 LEU 297 ALA 314 ALA 315 ASN 317 PHE 318 TYR 325 SER 326 PRO 327 SER 386 GLN 387

Se preparó proteína PCSK9 (3BPS.pdb) para los estudios de acoplamiento utilizando la herramienta del Asistente de Preparación de Proteína (Schrodinger Suite 2010 Asistente de Preparación de Proteína; Epik versión 2.1; Schrodinger, LLC: Nueva York, Nueva York, 2010; versión Impact 5.6; Schrodinger, LLC: Nueva York , Nueva York, 2010; Primera versión 2.2; Schrodinger, LLC: Nueva York, Nueva York, 2010) implementado en Maestro. Se asignaron todos los órdenes de enlace, y los átomos de hidrógeno se añadieron a la proteína de acuerdo con el protocolo estándar. La geometría de los compuestos a acoplar

se optimizó posteriormente utilizando la versión 2.6 de LigPrep (LigPrep 2.6; Schrodinger, LLC: Nueva York, Nueva York, 2010). Se llevaron a cabo estudios de acoplamiento de estos compuestos utilizando Glide versión 5.6 (Glide 5.6; Schrodinger, LLC: Nueva York, Nueva York, 2010), el programa de acoplamiento automatizado implementado en el paquete de Schrodinger.

- 5 Uno de los ejemplos representativos de la molécula pequeña acoplada de acuerdo con el protocolo anterior se proporciona en la figura 1.

Resultados de acoplamiento:

Ejemplo no.	Resultado G	Enlaces H
1	-6.40	Gly 259 C=O...HN de hidroxilamina
4	-6.98	Asp 186 C=O...HO de hidroxilamina Asp 186 O...HN de hidroxilamina
14	-6.03	Lys 222 NH O=C fijado a Piperidina
19	-7.00	Gly 291 NH...O de dioxano
37	-6.14	Gly 257 C=O...HN de amida fijado a dioxano
40	-5.21	Lys 222 NH O=C fijado a dioxano
47	-7.35	Lys 222 NH O=C fijado a dioxano

10

Los resultados in silico anteriores también pueden apoyarse en la difracción de rayos X del complejo del compuesto co-cristalizado con la proteína PCSK9. Puede obtenerse un soporte adicional mediante la mutación selectiva de los aminoácidos en el sitio catalítico y las pruebas de los compuestos a través de Elisa usando esta proteína mutante.

15

Estudios biológicos:

Los compuestos de la presente invención bajaron LDL, triglicéridos y colesterol total. Esto quedó demostrado en experimentos con animales tanto in vitro como in vivo.

20

A) Demostración de la eficacia in vitro de los compuestos

El Ensayo de Enlace PCSK9-LDLR in vitro es un ensayo de unión en fase sólida cuantitativa entre PCSK9 y LDLR recombinante. Las placas se pre-recubrieron con un dominio LDLR-AB recombinante, que enlaza PCSK9. Se añadió el compuesto de ensayo a diferentes concentraciones a los PCS 9 y se añadió a LDLR inmovilizado en los pocillos. La cantidad de PCSK9 enlazado se mide mediante la unión con el anticuerpo monoclonal anti-His-tag biotinilado, seguido por la unión con sustrato de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante. El color se cuantificó mediante lector de ELISA a 450 nM, que refleja la cantidad relativa de PCSK9 que se une a LDLR en presencia y ausencia del inhibidor. Los valores de EC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal utilizando el software de prisma de almohadilla gráfica

25

30

Cada punto representa la concentración de valores en los duplicados.

ES 2 537 652 T3

Ejemplo no.	Concentración (µM)	% Inhibición PCSK9
1	5	25
	10	30
	100	32
4	10	35
	100	42
6	5	10
	10	11
	100	22
7	1	11
	10	12
	100	20
8	1	18
	10	23
	100	30
9	10	15
	100	12
11	5	20
	10	30
	100	44
12	10	19
	100	18
14	10	41
	100	5
15	10	11
	100	4
16	100	12
17	100	15
18	1	40
	100	39
19	10	23
	100	25
22	10	25
	100	17
23	10	21
	100	22
25	10	15
	100	16
29	10	8
	100	12
34	1	11
	10	12
	100	15
35	1	18
	10	19
	100	19

ES 2 537 652 T3

Ejemplo no.	Concentración (µM)	% Inhibición PCSK9 †
36	1	10
	100	24
37	1	24
	10	15
	100	20
38	10	14
	100	21
40	1	20
	10	25
	100	11
41	10	12
	100	19
43	10	8
	100	10
44	10	14
	100	25
45	10	11
	100	18
46	10	12
	100	18
47	1	38
	10	38
	100	42
49	100	17
51	10	10
	100	35
52	10	20
	100	32
54	10	21
	100	29
55	10	23
	100	30
56	5	6
	10	17
59	1	26
	10	27
	100	61
60	1	28
	10	26
	100	70
61	10	21
	100	32

ES 2 537 652 T3

Ejemplo no.	Concentración (µM)	% Inhibición PCSK9
62	0.1	17
	1	21
	10	14
	100	41
63	1	39
	10	40
	100	51
64	0.1	20
	1	23
	10	25
	100	49
65	1	11
	10	26
	100	35
66	1	23
	10	25
	100	31
67	1	3
	10	21
	100	25
72	5	11
	110	20
	100	25
73	1	25
	10	27
	100	37
74	1	4
	10	15
	100	27
75	1	15
	10	11
	100	20
76	1	6
	10	17
	100	27
77	10	14
	100	16
80	1	32
	10	44
	100	34
81	1	7
	10	12
	100	23

ES 2 537 652 T3

Ejemplo no.	Concentración (µM)	% Inhibición PCSK9
82	1	13
	10	20
	100	42
83	1	20
	10	25
	100	42
84	1	25
	10	29
	100	65
85	1	22
	10	30
	100	44
86	10	11
	100	15
87	10	12
	100	7
88	10	10
	100	15
89	10	7
	100	10
91	1	8
	10	12
	100	32
92	1	11
	10	26
	100	40
93	1	20
	10	16
	100	49
96	10	10
99	10	5
	100	32
105	10	10
	100	40

B) Estudios de unión de SPR:

Protocolo de inmovilización:

5 Se utilizó BIACORE3000 de GE Life Sciences y el análisis de interacción se realizó a 25° C: Instrumentación.

Tampones: se utilizó tampón de fosfato pH 7,4 suministrado por Biacore suplementado con 0,01% de dimetil sulfóxido (DMSO) como tampón durante el ensayo.

10 Inmovilización del Ligando: Se utilizó chip sensor CM5 para el análisis. El chip sensor consta de un polímero de dextrano modificado con carboximetil vinculado a un soporte de vidrio cubierto de oro. El ligando se diluyó a 10 micro g / ml en 10mM de acetato de sodio, pH 5,0 y se inmovilizó al chip sensor, utilizando acoplamiento de amina. Se utilizó tampón de migración sin DMSO durante la inmovilización. La

superficie se activó mediante la inyección de una solución que contenía 0,2 M de N-etil-N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDC) y 50 mM de N-hidroxi succinimida (NHS). El sistema fue creado con un objetivo de inmovilización de aproximadamente 1000 RU y la superficie fue bloqueada mediante la inyección de 1 Metanolamina a un pH de 8,5.

5 A continuación, la superficie se lavó con 50 mM de NaOH mediante la inyección de dos pulsos de 30 segundos para eliminar el ligando no unido por enlace covalente y para estabilizar la línea de base (procedimiento automatizado). Se utilizó dextrano activado como superficie de referencia. Para garantizar la mayor sensibilidad la respuesta del detector de SPR se normalizó antes de ejecutar el ensayo calibrando el detector en diferentes intensidades de luz bajo condiciones de reflexión interna total (procedimiento automatizado). También se llevó a cabo la corrección de disolvente para DMSO para minimizar el error en los datos.

15 Diseño del ensayo: se configuró un ensayo de enlace para diferentes compuestos a tres concentraciones diferentes (10nM, 100nM y 1 micro mol), y se inyectaron sobre las células de referencia y de Ligando un flujo de células de 30 microlitros / min. Cada ciclo consistía en un período de espera de 1 -min para la supervisión de la estabilidad de la línea de base y 3 minutos de inyección del compuesto con una fase de disociación sin perturbaciones de 5 minutos, y la superficie se regeneró con 50 mM solución de NaOH. Las respuestas del compuesto en las células del flujo de referencia se restaron con las de ligando y se realizó una corrección de disolvente entre ellas y se informó sobre el potencial de unión de los compuestos como unidades de respuesta relativa (RU).

Ejemplo no.	Respuesta relativa (RU)
4	5.13
6	2.65
14	15.81
19	14.1
26	10.3
34	1.95
47	2.64
59	1.36
64	3.48
73	2.4
80	2.64
84	2.23
85	17.29
86	14.95

C) Demostración de la eficacia in vivo de los compuestos

i) actividad de reducción de LDL-C en ratones C57 modelo dislipidemia inducida LPS

25 Ratones C57 macho de 7- 10 semanas de edad se agruparon sobre la base de niveles de LDL-C de no-ayuno, al día siguiente se administró a estos ratones compuestos de vehículo o de prueba (i.p. u oral) y 30 minutos después de la administración del compuesto se administró lipolisacárido (LPS). Después de la administración de LPS todos los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, a continuación se extrajo sangre de los animales y se midió el LDL-C. Se calculó el porcentaje de cambio en el LDL-C en el grupo compuesto de ensayo en comparación con el grupo vehicular.

Ejemplo no.	% de Cambio en LDL-C
4	-29.4 ± 4.1
8	-33.5 ± 5.4
12	-40 ± 10.0
37	-35.4 ± 8.3
40	-34.1 ± 5.7
63	-9.0 ± 10.0

Ejemplo no.	% de Cambio en LDL-C
84	-25.8 ± 8.6
91	-37.4 ± 8.8
92	-35.8 ± 10.5
93	-46.0 ± 6.2

ii) efecto de disminución de lípidos en modelo de hámster alimentados con la dieta HF-HC

5 En este experimento, hámsteres dorados sirios que se mantuvieron en dieta de fructosa con alto grado en grasas y alto grado de colesterol (HF-HC), durante 2 semanas se dividieron en varios grupos basados en niveles de LDL-C y niveles totales de colesterol.

10 El tratamiento se administró a la fuerza por vía oral una vez al día durante 14 días. La sangre fue recolectada por el método de punción sinusal retro-orbital con anestesia ligera mediante éter en el día 0 (pretratamiento), y el día 14 del tratamiento para los niveles de lípidos en las mediciones. Se calculó el porcentaje de cambio en el LDL-C en el grupo compuesto grupo en comparación con el grupo vehicular.

Ejemplo no.	% de Cambio en relación con Control Vehicular			
	LDL-C	TG	TC	HDL-C
4	-24	-35	-27	-25
7	-29.3	-26.7	-29.6	-20.1
34	-38.2	2.2	-32.6	-10.3

iii) actividad de reducción de LDL-C en ratones C57 con dieta alta en grasas

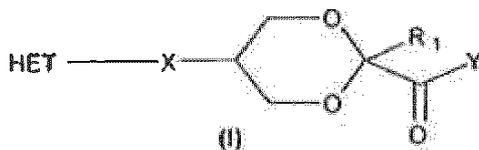
15 La reducción de LDL-C in vivo del compuesto de ensayo se probó en ratones C57, que fueron mantenidos con una dieta alta en grasas durante 4 semanas y se recogió la sangre por el método de punción sinusal retro-orbital con anestesia ligera mediante éter en el día 0 (pretratamiento). Los animales se agruparon en base a los niveles de LDL-C, después de esto, se administró un tratamiento de 4-6 semanas con compuesto de vehículo o prueba por vía oral una vez al día. A la finalización del tratamiento el día 28 y o
20 en el día 42 del tratamiento se recogió la sangre para la medición de los niveles de LDL-C. Se calculó el porcentaje de cambio en LDL-C en el grupo compuesto de ensayo en comparación con el grupo vehicular.

Ejemplo no.	% de Cambio en relación con Control Vehicular			
	LDL-C	TG	TC	HDL-C
4	-24	-35	-14	-5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y su utilización farmacéutica

5



en el que 'HET' representa un heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico; 'X' representa los grupos seleccionados desde $(CH_2)_n$, $n = 0$ a 3; R_1 representa grupos de alquilo, cicloalquilo o arilo lineales o ramificados (C_{1-6});

10

'Y' representa

- i) el grupo NR_3R_4 , en el que ' R_3 ' representa grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi lineales o ramificados (C_{1-6}), cada uno de los cuales pueden ser sustituidos adicionalmente y ' R_4 ' representa grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo lineales o ramificados H, $C_{(1-6)}$, cada de los cuales puede ser sustituido adicionalmente;

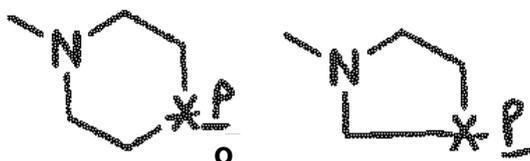
15

- ii) los grupos



20

donde 'P' representa CH_2 , S, SO, SO_2 , O, CO o NR_5 , en que R_5 representa H, $C_{(1-6)}$ grupos alquilo o cicloalquilo lineales o ramificados; 'm' representa números enteros de 1 a 3; y 'Z' representa NR_3R_4 o los grupos



25

- i) en que R_3 , R_4 y P son tal como se definen anteriormente

30

2. Los compuestos según la reivindicación 1 en el que los sustituyentes en 'HET' representa uno o más grupos seleccionados entre hidrógeno o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo lineal o ramificado (C_{1-6}).

35

3. Los compuestos según la reivindicación 1 en el que los sustituyentes en 'HET' se seleccionan a partir de (C_{1-6}) grupos alquilo, arilo o heteroarilo lineales o ramificados, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente.

40

4. Los compuestos según la reivindicación 1 en el que cuando los grupos que representan 'Het' son sustituidos adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, grupo de sulfanilo, grupo de sulfinilo, grupo de sulfonilo, grupo de sulfoniloxi.

45

5. Los compuestos de fórmula (I) tal como se reivindican en la reivindicación 1 en que los grupos que representan 'HET' se seleccionan de 'HET' se seleccionan de entre grupos de aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinil, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 3-oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-oxomorfolinil, azepinilo,

- diazepinilo, oxapinil, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopirano, benzopiranoil, benzodihidrofuranil, benzodihidrotenil, idonil pirazolopirim, azaquinazolinoil, tienopirimidonil, quinazonil, pirimidonil, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonil, tieno piperidinilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindol inil, pirazolopirim idinil, azaquinazolinilo, piridofuranil, piridotienil, tienopirimidilo, inil quinol, pirimidinilo, pirazolilo, inil quinazol, piridazinilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, phtalazynil, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.
6. Los compuestos de fórmula (I) tal como se reivindican en la reivindicación 1 seleccionados de N- (benciloxi) -2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N- (benciloxi) -2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N- (benciloxi) -2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 5-c- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2-carboxamida; N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida; (2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5 -t- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-l-il) metanona;
 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxan-2-il) (piperidin l - il) metanona;
 (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (tiomorfolino) metanona;
 (1, 1 -dioxidotiomorfolino) (2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxan-2-il) metanona;
 2-metil-5 - ((2-feniloxazol-4-il-5-metil) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3- dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2- carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2- (4-metilpiperazin-l-il) - 2-oxoetil) - 1, 3 dioxano -2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2 -oxo-2- (-piperidin l -il) etil) -1,3-dioxano- 2- carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (2 oxo-2-tiomorfolinoetil)- 1,3-dioxano - 2 carboxamida;
 N- (2- (l, l -dioxidotiomorfolino) -2-oxoetil) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- feniloxazol-4-il) metil) - 1,3- dioxano- 2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-4-il-feniloxazol) metil) -N- (3-morfolino-3-oxipropil) -1,3-dioxano-2 - carboxamida;
 2- metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) amino) propil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-4-il-feniloxazol) metil) -N- (3-oxo-3 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) amino) propil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3- tiomorfolinopropil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N- (3- (l, l -dioxidotiomorfolino) -3-oxopropil) -2-metil-5-c- ((5-metil-2- feniloxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano -2-carboxamida;
 2-metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo-3- (piperidin-l - il) propil) -1,3-dioxano- 2- carboxamida;
 2- metil-5-c- ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3- (4-metilpiperazin- l il) - 3- oxopropil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5 - ((5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil) -N- (3-oxo- l -fenilbutan-2-il) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-benciloxi-2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;

- 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
- 5 2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
- (2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- 10 (2-metil-5 -t- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2-il) (4- metilpiperazin- 1-il) metanona;
- (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2-il) (piperidin-1- il) metanona;
- (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1,3-dioxano-2- il) (tiomorfolino) metanona;
- (1,1 -dioxidotiomorfolino) (2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) - 1, 3-dioxano-2-il) metanona;
- 15 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) -1,3- dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
- 20 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahydro-2H-piran-4-il) metilo) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2- (4-metil-piperazin-1-il) - 2-oxoetil) - 1, 3 -2-carboxamida dioxano;
- 25 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2- tiomorfolinoetil) -1,3-dioxano-2-carboxamida ;
- 2-metil-5-c- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2- (piperidin I - il) etil) - 1,3- dioxano-2-carboxamida;
- 30 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (3-oxo-1 -fenilbutan-2-il) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida ;
- 2-metil-5- (2- (5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil) -N- (2-oxo-2 - ((3-oxo-1 - fenilbutan-2-il) amino) etil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
- N-benciloxi-2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano-2- carboxamida;
- 35 N-benciloxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
- N-benciloxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
- N-hidroxi-2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
- N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- carboxamida;
- N-hidroxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- carboxamida;
- 40 2-metil-5 - (((p-tolil) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3 -2-carboxamida dioxano;
- 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4- il) metil) -1,3 -2-carboxamida dioxano;
- 45 (2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- (2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- (2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -1, 3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- 2-metil-5 - ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
- 50 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N- (2-morfolino-2-oxoetil) -1, 3-dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5-t- ((5-metil-2- (p-tolil) oxazol-4-il) metil) -N - (2-morfolino-2-oxoetil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
- N- (benciloxi) -5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida;
- 55 5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida;
- 5 - ((2- (terc-butil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil)) metil N- ((tetrahydro-2H-piran-4-il) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
- 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahydro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
- 60 2-metil-5-c- ((5-metil-2- (5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- 2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (5-metiltiofen-2-il) oxazol-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2- il) (morfolino) metanona;
- 65 N-benciloxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano-2-carboxamida;
- N-benciloxi-2-metil-5 -t- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxano-2-carboxamida;
- N-hidroxi-2-metil-5-c- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida;

- N-hidroxi-2-metil-5 -*t*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano- 2-carboxamida;
 (2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (2-metil-5-*t*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil) -1,3-
 5 dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5 -*t*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N - ((tetrahidro-2H-piran- 4-il) metil) -I , 3-
 dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5-*c*- (((piridin-4-il) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) -N- (2-morfolino-2- oxoetil) - 1, 3-dioxano-2-
 10 carboxamida;
 2-metil-5-*t*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-2--morfolino oxoetil) -1,3-dioxano-2
 carboxamida;
 2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il)
 metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 2-metil-5 -*t*- ((5-metil-2- (piridin-4-il) oxazol-4-il) metil) -N- (2-oxo-2 - (((tetrahidro-2H-piran-4-il)
 15 metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 N-benciloxi-2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) -1, 3-dioxano-2-
 carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3-dioxano-2-
 20 carboxamida;
 I - (2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3- dioxan-2-il) -N -
 ((tetrahidro 2H-piran-4-il) metil) metanamina;
 (2-metil-5 - ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3-dioxan-2-il) (morfolino)
 metanona
 (2-metil-5-*c*- ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) tiazol-5-il) metil) - 1,3- dioxan-2-il) (morfolino)
 25 metanona;
 (2-metil-5-*t*- ((4-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil]) tiazol-5-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino)
 metanona;
 5-*c*- (3- (9H-carbazol-9-il) propil) -N-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-5-*c*- (3- (10H-fenotiazin-10-il) propil) -2-metil-1,3-dioxano-2- carboxamida;
 30 N- (benciloxi) -5 - ((3- (terc-butil) - I - (p-tolil) -I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-
 carboxamida;
 N- (hidroxi) -5-*c*- ((3- (terc-butil) -L - (p-tolil) - I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxane- 2-
 carboxamida;
 N- (hidroxi) -5- (3- (terc-butil) - I - (p-tolil) -I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-
 35 carboxamida;
 5 - ((3- (terc-butil) - I - (p-tolil) -I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -
 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1 H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N- (2-oxo-2- (((tetrahidro- 2H-piran-
 4-il) metil) amino) etil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
 40 (5 - ((3- (terc-butil) -1 - (p-tolil) - I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino)
 metanona;
 5 - ((3- (terc-butil) - I - (p-tolil) - I H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-N- (2-morfolino-2- oxoetil) -1,3-
 dioxano-2-carboxamida;
 (5 - ((3- (terc-butil) - 1 - (p-tolil) - 1H-pirazol-5-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-
 45 1-il) metanona;
 N- (benciloxi) -5-*c*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-
 carboxamida;
 N- (benciloxi) -5 -*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-
 50 carboxamida;
 N-hidroxi-5-*c*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3- dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-5 -*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil- 1, 3- dioxano-2-carboxamida;
 (5-*c*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 (5 -*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2- il) (morfolino) metanona;
 55 5-*c*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3-
 dioxano-2-carboxamida;
 5 -*t*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-N - ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3-
 dioxano-2-carboxamida;
 (5-*c*- ((2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-1- il)
 metanona;
 60 (5 -*t*- (2- (4-metoxifenil) -5-metiloxazol-4-il) metil) -2-metil-1,3-dioxan-2-il) (4- metilpiperazin-I-il)
 metanona;
 N- (benciloxi) -2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-
 carboxamida;
 N- (benciloxi) -2-metil-5 -*t*- ((5-metil-2-(4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil-2- 5-metil) - 1, 3-
 65 dioxano-2-carboxamida;
 N-hidroxi-2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxano-2-
 carboxamida;

- N-hidroxi-2-metil-5-*t*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) - 1, 3-dioxano-2-carboxamida;
 (2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -1,3- dioxan-2-il) (morfolino) metanona;
 5 (2-metil-5 - *t* ((5-metil -2-(4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -1,3-dioxan- 2-il) (morfolino) metanona;
 2-metil-5-*c*- ((5-metil-2- (4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) - 1,3-dioxano-2-carboxamida;
 10 2-metil-5 - *t* ((4- (trifluorometil) fenil) oxazol-4-il-2- 5-metil) metil) -N- ((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) -1,3-dioxano-2-carboxamida;
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un diluyente o excipientes farmacéuticamente aceptable.
 15
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su utilización en el tratamiento de la dislipidemia y enfermedades relacionadas.
9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o su composición farmacéutica de acuerdo ccon cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 para su utilización en un método de tratamiento de los trastornos causados por la dislipidemia y enfermedades relacionadas que comprenden administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición farmacéutica.
 20
10. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o su composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dislipidemia y enfermedades relacionadas.
 25
11. Un compuesto de la fórmula (I) o su composición farmacéutica tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 para su utilización como medicina para el tratamiento de desórdenes causados por la dislipidemia y enfermedades relacionadas.
 30



FIG. 1