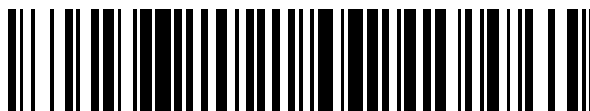


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 813**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/US2012/041632**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170867**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12733252 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2718279**

54 Título: **Nuevos compuestos como moduladores de GPR-119**

30 Prioridad:

09.06.2011 IN CH19582011
11.07.2011 IN CH23522011
04.10.2011 US 201161543157 P
04.10.2011 US 201161543152 P
07.10.2011 IN CH34622011
07.10.2011 IN CH34632011
09.01.2012 IN CH00822012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2017

73 Titular/es:

RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
Fritz Courvoisier 40
2300 La Chaux de Fonds, CH

72 Inventor/es:

NAGARATHNAM, DHANAPALAN;
VAKKALANKA, SWAROOP, KUMAR, V., S.;
VISWANADHA, SRIKANT y
MERIKAPUDI, GAYATRI, SWAROOP

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 602 813 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

Nuevos compuestos como moduladores de GPR-119.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (A) y (B) como moduladores de GPR-119, métodos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos mediados por GPR-119 con los mismos.

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos metabólicos en general, y en particular la obesidad y la diabetes, son los problemas de salud humanos más comunes en el mundo desarrollado. Se calcula que en los países desarrollados una tercera parte de la población tiene al menos 20% de sobrepeso. En Estados Unidos, el porcentaje de personas obesas ha aumentado de 25% al final de la década de 1970 a 33% a principios de la década de 1990. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para la DMNID (diabetes mellitus no insulino dependiente) que es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, y está muy correlacionada con la resistencia a la insulina y diabetes en animales experimentales y seres humanos.

15

20

La obesidad es una afección médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado en la medida en que puede tener un efecto adverso en la salud, conduciendo a una menor esperanza de vida y/o más problemas de salud. El índice de masa corporal (IMC), una medida que compara peso y altura, define a las personas con sobrepeso (preobesas) si su IMC está entre 25 y 30 kg/cm², y obesas cuando es mayor que 30 kg/m². (Véase, Haslam DW, James WP (2005), "Obesity", *Lancet* 366 (9492): 1197-209; World Health Organization - Obesity pág 6 y 9, 2000). La obesidad aumenta la probabilidad de diferentes enfermedades, en particular enfermedad cardíaca, diabetes tipo 2, dificultades respiratorias durante el sueño, algunos tipos de cáncer y osteoartritis. La obesidad está causada lo más habitualmente por una combinación de excesiva ingestión de energía en la alimentación, falta de actividad física, y susceptibilidad genética, aunque algunos casos están causados principalmente por genes, trastornos endocrinos, medicamentos o enfermedad psiquiátrica. Las pruebas que apoyen la opinión de que algunas personas obesas aunque comen poco ganan peso debido a un metabolismo lento son limitadas; en promedio las personas obesas tienen un gasto energético mayor que sus homólogos delgadas debido al requisito de energía para mantener una mayor masa corporal. (<http://en.wikipedia.org/wiki/Obesity>).

25

30

35

La dieta y el ejercicio físico son la base del tratamiento de la obesidad. Además, es importante mejorar la calidad de la dieta reduciendo el consumo de alimentos de alta densidad energética como los que tienen alto contenido en grasa y azúcares, y aumentando la ingestión de fibra dietética. Para complementar esto, o en caso de fracaso, se pueden tomar fármacos antiobesidad para reducir el apetito o inhibir la absorción de grasa. En casos graves se lleva a cabo cirugía o se coloca un balón intragástrico para reducir el volumen del estómago y/o la longitud del intestino, que conducen a la saciedad más pronto y reducen la capacidad de absorber nutrientes de los alimentos.

40

45

La obesidad es una causa principal de muerte prevenible en todo el mundo, con prevalencia creciente en adultos y niños, y las autoridades la consideran uno de los problemas de salud pública más grave del siglo 21 (véase, Barness LA et al., "Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects". *Am. J. Med. Genet. A* 143A (24): 3016-34, 2007). La obesidad está estigmatizada en gran parte del mundo moderno (en particular en el mundo occidental), aunque se percibía ampliamente como un símbolo de salud y fertilidad en otros tiempos de la historia, padeciendo obesidad las personas de ingresos bajo y medios.

50

55

La obesidad aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares también. La insuficiencia coronaria, enfermedad ateromatosa e insuficiencia cardíaca están al frente de la complicación cardiovascular inducida por obesidad. Se calcula que si toda la población tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en 25% y el riesgo de insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares en 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en sujetos de menos de 50 años de edad que tienen sobrepeso de 30%.

60

La diabetes es una de las causas principales de enfermedad prematura y muerte en todo el mundo. Los países desarrollados están en el radar con una población grande, en especial personas con ingresos bajos y medios, que padece dicha enfermedad. La razón es la falta de un diagnóstico y tratamiento suficientes que esté disponible para los pacientes. Esto se refleja en el número de muertes atribuibles a la diabetes en 2010 que muestra un aumento de 5,5% frente a lo calculado para el año 2007. Aunque el 80% de la diabetes tipo 2 es prevenible mediante el cambio de dieta, aumento de la actividad física y mejora del entorno en el que vive. Con todo, sin programas de prevención y control eficaces, es probable que la incidencia de la diabetes continúe aumentando globalmente.

65

Actualmente, se calcula que 285 millones de personas, que corresponde a 6,4% de la población adulta del mundo, vive con diabetes. Se espera que el número aumente a 438 millones en 2030, que corresponde a 7,8% de la población adulta. El mayor grupo de edad actualmente afectado por la diabetes es entre 40-59 años. Se espera que

para 2030, este "registro" se mueva a grupos de 60-79 años con unos 196 millones de casos. Con una estimación de 50,8 millones de personas que viven con diabetes, la India es la mayor población mundial de diabetes, seguida de China con 43,2 millones. Si no se aborda, la mortalidad y la carga de morbilidad de la diabetes y otras NCD continuarán aumentando. La OMS prevé que globalmente, las muertes causadas por estos problemas de salud aumentarán en 17% a lo largo de la próxima década, con el mayor aumento en países de ingresos bajos y medios, principalmente en África (27%) y regiones mediterráneas orientales (25%) (véase: IDF, Diabetes Atlas, 4ª edición).

La diabetes es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede usar eficazmente la insulina que produce. La hiperglucemia o el azúcar en sangre elevado, es un efecto común de la diabetes no controlada y a lo largo del tiempo conduce a daño grave de los sistemas del cuerpo. Está implicada en el desarrollo de la enfermedad renal, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La diabetes causa aproximadamente 5% de las muertes globalmente cada año y es probable que aumente en >50% en los próximos 10 años. Por lo tanto, la industria farmacéutica ha hecho un esfuerzo por caracterizar objetivos moleculares más prometedores para satisfacer nuevos criterios rigurosos para los agentes hiperglucémicos.

La diabetes tipo 1, también conocida como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) es causada por la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas productoras de insulina, y requiere la administración regular de insulina exógena. La diabetes tipo 1 normalmente empieza en la infancia o adolescencia manifestando síntomas repentinos de azúcar en sangre elevado (hiperglucemia).

La diabetes tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), se presenta con una incapacidad para regular de forma adecuada los niveles de glucosa en la sangre. La DMNID se puede caracterizar por un defecto en la secreción de insulina o por resistencia a la insulina. La DMNID es una enfermedad genéticamente heterogénea causada por diferentes razones tales como susceptibilidad genética a otros factores ambientales que contribuyen a la DMNID, tales como la obesidad, estilo de vida sedentario, fumar y algunos fármacos. La DMNID es una enfermedad crónica que resulta de defectos tanto en la secreción de insulina como en la sensibilidad. En los pacientes con DMNID, la pérdida gradual de la función de las células β pancreáticas es una propiedad característica del avance de la enfermedad que está asociada con la hiperglucemia sostenida y resultado malo. Las estrategias para promover la normoglucemia se han centrado en potenciar la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR), tales como el receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), que se ha mostrado que media este efecto. En terapia clínica para la DMNID se usan ampliamente metformina, inhibidores de α -glucosidasa, tiazolidinas (TZD) y derivados de sulfonilurea (SU), como agentes hipoglucémicos; sin embargo, los efectos secundarios de estos compuestos incluyen episodios hipoglucémicos, ganancia de peso, problemas gastrointestinales y pérdida de sensibilidad a la terapia.

Junto con el receptor de GLP-1 como uno de los principales objetivos para el tratamiento de la diabetes, también se han reconocido los agonistas de GPR119 como objetivos principales para el tratamiento de la diabetes, como se ha discutido recientemente en el 239 Encuentro Nacional de la Sociedad Química Americana (2010, San Francisco).

Además, los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón han mostrado beneficio terapéutico prometedor frente a la terapia existente, mediante la pérdida de peso en la diabetes tipo 2, sin embargo, siendo estos inyectables (exenatida, comercializada por Byetta), la falta de observancia del paciente limita su uso. Otros agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón tales como liraglutida (Victoza), albiglutida y taspoglutida también son inyectables.

Los agonistas de GPR119 tienen potencial para lograr el control de la glucosa en la sangre junto con la pérdida de peso corporal en la diabetes tipo 2, de forma similar a los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, mediante una vía oral. Por consiguiente, el agonista de GPR119 oral demostraría ser una elección preferida de la terapia con fármacos para diabéticos.

GPR119, un receptor acoplado a proteína G de clase A (similar a rodopsina), expresado principalmente en el páncreas humano y el tracto gastrointestinal, ha atraído un considerable interés como un objetivo de fármacos para la DMNID. La activación del GPR119 aumenta la acumulación intracelular del cAMP, conduciendo a la secreción de insulina dependiente de glucosa y niveles mayores de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa). (Overton H A et al. *Cell Metab*, 2006, 3, 167-175). En modelos de roedores, los agonistas específicos de GPR119 disponibles por vía oral, han mostrado que atenúan los niveles de glucosa en la sangre con una pérdida de peso corporal simultánea. (Shah U., véase, *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009 Jul;12(4):519-32).

En diferentes modelos animales de la diabetes tipo 2 y obesidad, agonistas de GPR119 sintéticos, selectivos, potentes: i) disminuyen la glucosa en la sangre sin hipoglucemia; ii) ralentizan el avance de la diabetes; y iii) reducen la ingestión de alimento y el peso corporal.

El GPR119 fue descrito por primera vez por Fredriksson et al. (véase, Fredriksson R, et al. *FEBS Lett*. 2003; 554:381-388) como receptor acoplado a proteína G (similar a rodopsina) huérfano de clase 1 que no tiene secuencia primaria cercana respecto a la del genoma humano. Independientemente, el GPR119 se ha descrito y estudiado en

la bibliografía con diferentes sinónimos que incluyen SNORF25 (véase: Bonini et al., documentos US 6,221.660, US 6.468.756), RUP3 (Jones et al., documento WO 2004/065380.), GPCR2 (Takeda et al., *FEBS Lett.* 2002; 520:97-101 2002), 19AJ (véase, Davey y col., *Expert Opin Ther Targets.* 2004;8:165-170.2004), OSGPR116 (véase, documento US 7.083.933) y receptor insulínico dependiente de glucosa (Chu et al., *Keystone Symposium. Diabetes: Molecular Genetics, Signalling Pathways and Integrated Physiology*, Keystone, Colorado, USA, 14-19 de enero de 2007, resumen 117 y resumen 230).

Los primeros signos de GPR119 como un objetivo atractivo fueron establecidos por las enseñanzas de Overton y colaboradores de (OSI) Prosidion, que encontraron que el agente de señalización de lípidos natural oleoiletanolamida, era capaz de reducir la ingestión de alimento y la ganancia de peso en ratas y puede ejercer sus efectos a través del receptor acoplado a proteína G (GPCR) GPR119. Encontrado predominantemente en el páncreas y el tracto digestivo en seres humanos y ratones, así como en el cerebro de roedores, se resolvió la misteriosa/desconocida función del GPR119.

La demostración de que los agonistas de GPR119 estimulan la liberación de GLP-1 conduce además a la creencia de que estos agentes tienen un efecto en el peso corporal, puesto que GLP-1 se sabe que causan desaceleración gástrica y aumentan la saciedad, fenómenos que conducen a la menor ingestión calórica y la pérdida de peso tanto en modelos animales como en sujetos humanos (Meier et al., *Eur J Pharmacol.*; 440:269-279, 2002; Zander et al., 2002; *Lancet.*; 359:824-830. 2002, y Nielsen LL, *Drug Discov Today.* 10,703-710, 2005). Posiblemente como un resultado de sus efectos en la secreción de GLP-1, las moléculas pequeñas agonistas de GPR119 selectivas inhiben el vaciado gástrico y suprimen la ingestión de alimento tras la administración aguda a ratas, sin indicación de malestar inducido por el fármaco o aversión al sabor condicionado (Fyfe et al., *Diabetes.* 55 Suppl 1:346-P, 2006; *Diabetes*; 56 Suppl 1:532-P, 2007; Overton et. al., *Cell Metab.* 3,167-175, 2006). Las acciones hipofágicas de los agonistas de GPR119 conducen a menores ganancia de peso, masas de grasa de las almohadillas y niveles de leptina/triglicéridos en el plasma cuando se administran de forma subcrónica en modelos de roedores para la obesidad (Fyfe et al., *Diabetes.* 55 Suppl 1:346-P, 2006; *Diabetes*; 56 Suppl 1:532-P, 2007; Overton et. al., *Cell Metab.* 3,167-175, 2006). El ensayo de agonistas selectivos, potentes para los efectos en la ingestión de alimento y el peso corporal en modelos de ratones deficientes de GPR119, no se ha descrito hasta ahora.

Hay pruebas que proponen isoformas de GPR119 identificadas en una serie de especies de mamíferos, que incluyen ratas, ratones, hámsteres, chimpancés, macacos rhesus, ganado y perros. Por ejemplo, véase, Fredriksson et al. *FEBS Lett.*; 554:381-388, 2003; documentos US 6.221.660; US 6.468.756 y EP 1338651-A1.

Por lo tanto, el GPR119 es un objetivo atractivo desde una perspectiva clínica principalmente porque los agonistas de GPR119 son capaces de disminuir la glucosa en la sangre sin hipoglucemia; ralentizar el avance de la diabetes; y lo que es más importante ayudar a la reducción de la ingestión de alimento y del peso corporal.

Más recientemente, Unmesh shah et. al., en el Capítulo-16 *Vitamins & Hormones*, Volumen 84., pág. 415-448 (2010), y Capítulo-7. *Annual reports in Med Chem* 44 pág. 149-170 (2009) han proporcionado una visión adicional sobre GRP119.

La bibliografía de patentes que pertenece a algunas de estos solicitantes incluyen las siguientes patentes y/o solicitudes de patente: WO2011005929A1, WO2009126245A1, WO2008005576A1, WO2008005569A2, WO2007120702A2, WO2007120689A2, WO2007035355A2, WO06127595A1, WO06083491A2, WO06076455A2, WO2006 076243A1, WO05121121A2, WO05007658A2, WO05007647A1, WO04076413A2, WO2004065380;WO2010009183A1, WO2009012277A1, WO2008137436A1, WO2008 137435A1;WO2011041154A1, WO2010008739A2, WO2009014910A2 WO2009 123992A1, WO2008083238A2; WO2010103335A1,WO2010103334A1, WO2010 103333A1, WO2010004348A1, WO2010004347A1, WO2010001166A1, WO2009 050523A1, WO2009050522A1, WO2009034388A1, WO2008081208A1, WO2008081207 A1, WO2008081206A1, WO2008081205A1,WO2008081204A1, WO2007116230A1, WO2007116229A1, WO2007003964A1, WO2007003962A2, WO2007003961A2, WO2007 003960A1, WO05061489A1;WO2011061679A1, WO2011036576A1, WO2010 140092A1, WO2010128425A1, WO2010128414A1, WO2010106457A2; WO2011 062889A1, WO2011 062885A1, WO2011053688A1, WO2010114958A1, WO2010 114957A1, WO2010 075273A1, WO2010075271A1, WO2010075269A1, WO2010 009208A1, WO2010 009207A1, WO2010009195A1, WO2009143049A1, WO2009 055331A2, WO2008 130615A1, WO2008130584A1, WO2008130581A1, WO2008033465A1, WO2008 033464A2, WO2008033460A2, WO2008033456A1, WO2008033431A1, WO2011030139A1, WO2011019538A1, WO2011014520A2, WO2011008663A1, WO2011044001A1, WO2011055770A1, WO2011066137A1, WO2011078306A1, WO2011093501A1, WO2011127051A1, WO2011127106A1, WO2011128394A1, WO2011128395A1, WO2011138427A2, WO2011140160A1, WO2011140161A1, WO2011147951A1, WO2011159657A1, WO2011146335A1, WO2011145718A1, WO2011148922A1, WO2012006955A1, WO2012011707A2, WO2012025811A1, WO2012037393A1, WO2012040279A1, WO2012046249A1, WO2012045363A1, WO2012066077A1, WO2012069948A1, WO2012069917A1.

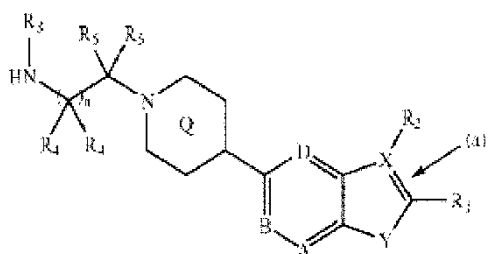
Se dan descripciones y revisiones adicionales en la bibliografía sobre moléculas GPR119, en Sempl, G et al., (véase; *Bio org. Med. Chem. Lett.* (2011), doi: 10.1016 / j. bmcl. 2011.03.007), Szewczyk J. W. Et al., (véase; *Bio*

org. Med. Chem. Lett. (2011), doi:10.1016 / j.bmcl. 2010.12.086), Vincent Mascitti et al., (véase; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21 (2011) 1306-1309), Shigeru Yoshida et al., (véase; *Biochemical and Biophysical Research Communications* 400 (2010) 745-751), Yulin Wu et al., (véase; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20 (2010) 2577-2581), Chu et al., (véase; *Endocrinology* 2008 149:2038-2047), Y Ning et al., (véase; *British Journal of Pharmacology* (2008) 155, 1056-1065), HA Overton et al., (véase; *British Journal of Pharmacology* (2008) 153, S76-S81), Carolyn Root et al., (véase; *Journal of Lipid Research*, Volumen 43, 2002, Pág. 1320-1330). Todas estas patentes y/o solicitudes de patente y descripciones de la bibliografía se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Además, se han detectado los siguientes documentos relacionados con la invención:

- Wan, H., Huynh, T., Pang, S., Geng, J., Vaccaro, W., Poss, M. A., Purandare, A. V. (2009). "Benzo [d] imidazol inhibitors of coactivator associated arginine metiltransferase 1 (CARM1)-hit to lead studies". *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(17), 5063-5066, que se refiere a la identificación de un nuevo inhibidor tipo benzo[d]imidazol potente y selectivo de la arginina metiltransferasa asociada a coactivador (CARM1).

- El documento US2006235037 que describe compuestos de fórmula I, o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades hiperproliferativas, inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras; y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.



- El documento EP2404902 relacionado con nuevos derivados de piperidina y pirrolidina que tienen actividad antagonista del receptor NPY Y5.

- El documento WO2011075634 dirigido a nuevos derivados bicíclicos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones moduladas por DPP-1.

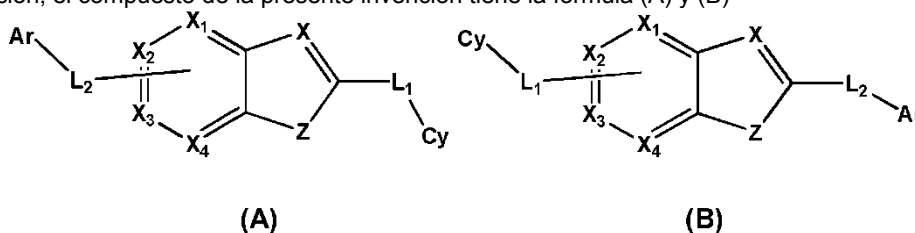
- Semple, G., Ren, A., Fioravanti, B., Pereira, G., Calderon, I., Choi, K., Jones, R. M. (2011). "Discovery of fused bicyclic agonists of the orphan G-protein coupled receptor GPR119 with in vivo activity in rodent models of glucose control". *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(10), 3134-3141, que describe el diseño de una nueva serie de agonistas del receptor GPR119 acoplado a proteína G huérfano, expresado en páncreas y GI, un objetivo que ha tenido un interés reciente importante en el campo del metabolismo, partiendo de su agonista prototípico AR231453.

A pesar de los avances hechos en el tratamiento de trastornos metabólicos, y en particular en el tratamiento de la diabetes y la obesidad, sigue habiendo retos en términos de las complejidades de las enfermedades implicadas y lo que es más importante los problemas de seguridad esperados de cualquier tratamiento. Por consiguiente, son necesarios en la técnica moduladores de GPR119 adicionales con mejores perfiles de eficacia y seguridad. Los compuestos, composiciones y métodos farmacéuticos proporcionados en la presente memoria se dirigen a satisfacer estas necesidades.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles como moduladores de GPR119 y en particular a agonistas de GPR119.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula (A) y (B)



o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales (p. ej., sal farmacéuticamente aceptables), profármacos (p. ej., éster) o N-óxidos,

en donde

Ar se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o Cy¹;

5 L₁ está ausente o se selecciona de NR^a, O, S(O)_q o CR^aR^b;

L₂ está ausente o se selecciona de NR^a, O, S(O)_q o CR^aR^b;

X¹ es CR¹ o N; X² es CR² o N; X³ es CR³ o N y X⁴ es CR⁴ o N;

10

X es CR o N;

Z es NR, CO, O o S(O)_q;

15 Cy se selecciona de grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclicialquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, -COOR^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)ONR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aCONR^aR^b, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -(=N-N(R^a)R^b), -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(S)R^b, -NR^aC(S)NR^aR^b, -SONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -OR^a, -OR^aC(O)NR^aR^b, -OR^aC(O)OR^b, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -R^aNR^bC(O)R^a, -R^aOR^b, -R^aC(O)OR^b, -R^aC(O)NR^aR^b, -R^aC(O)R^b, -R^aOC(O)R^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, y -ONO₂, en donde R^a y R^b son como se definen en la fórmula (A) o (B);

20

25

cada vez que aparece R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k y R^l se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C₃₋₆ sustituido o no sustituido; o cualesquiera dos de R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^l se pueden unir para formar (i) un anillo de 3-14 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR' (donde R' es H o alquilo) o S, o (ii) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR') (donde R' es H o alquilo);

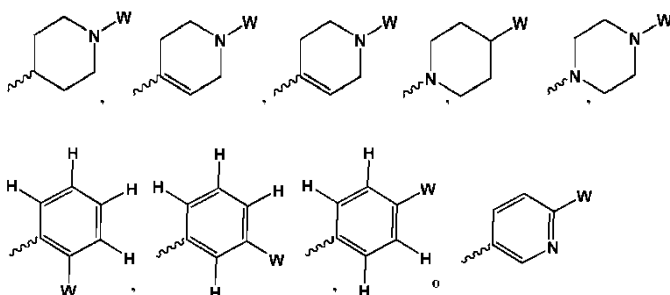
35

cada uno de r, s, t y u es 0, 1 o 2, con la condición de que r+s+t+u≠0; y

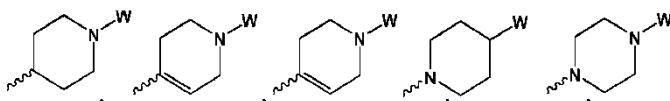
todas las demás variables son igual como se han descrito antes para el compuesto de fórmula (A) y (B),

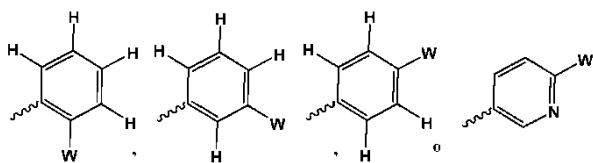
40 con la condición de que

1. para el compuesto de fórmula (A-III), en donde Z es O o S y X₄ es N o CR⁴, entonces Ar no puede ser



45 2. para el compuesto de fórmula (A-IV) en donde Z es O o S y X₁ es N o CR¹ entonces Ar no puede ser





en donde

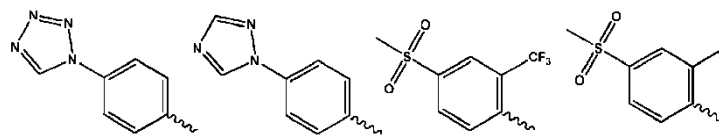
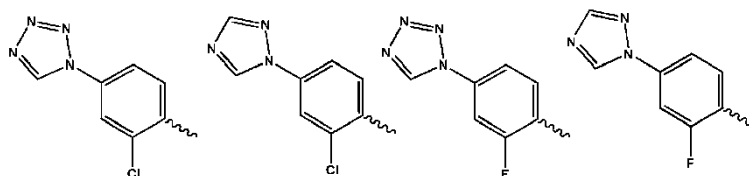
R¹ y R⁴ son como se han definido antes para el compuesto de fórmula (A)

5 W es S(=O)₂R₁, S(=O)₂NR_{1a}R₁, -C(=O)-R₁, -C(=O)-O-R₁, -C(=O)-NR_{1a}R₁, -NR_{1a}-S(=O)₂-R₁, halógeno, o un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

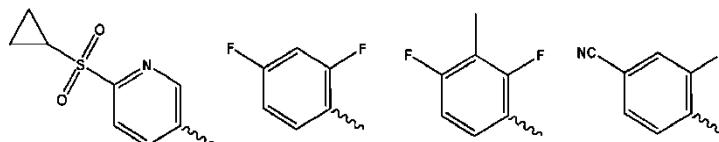
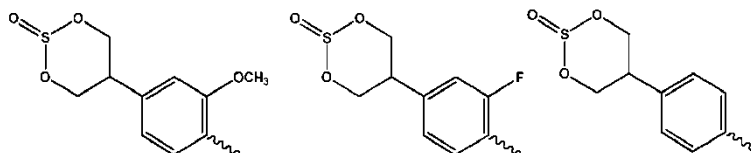
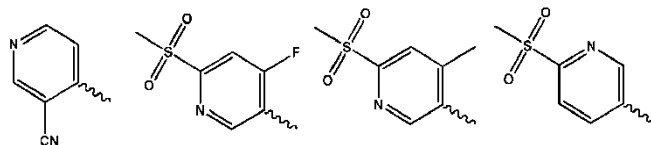
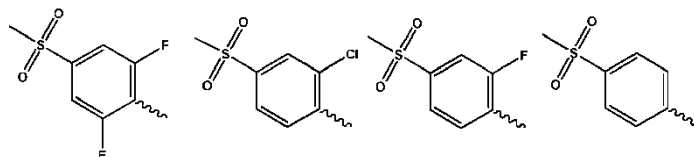
10 R_{1a}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈); y

R₁ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o un heterociclilo de 4 a 10 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

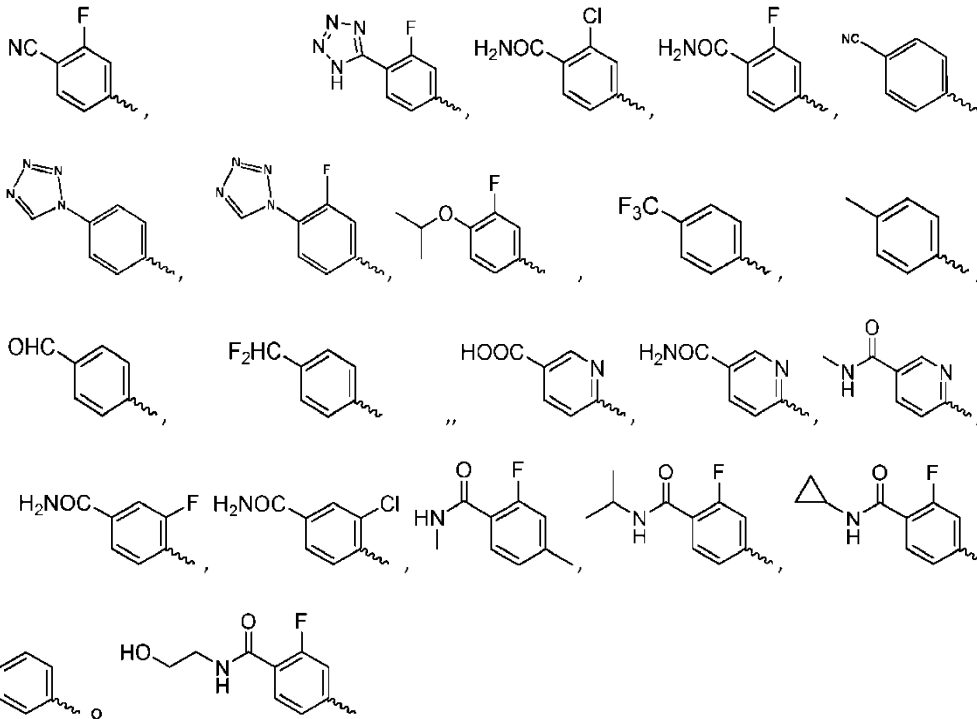
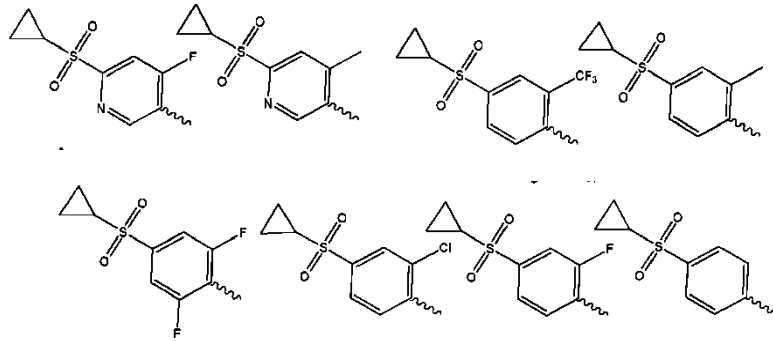
Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde Ar se selecciona de



20



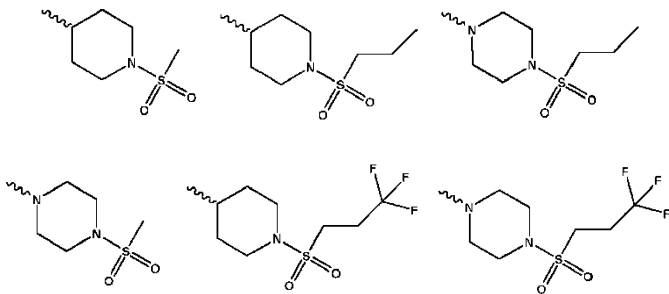
25



5

10 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde Ar es Cy¹.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde Cy¹ se selecciona de



15

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A) o (B) en donde L₁ está ausente.

20 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A) o (B) en donde L₂ está ausente.

20

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde Z es NH o N-CH₃.

5 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde Z es O.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde Z es S.

10 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde X¹ es CR¹ o N, en donde R¹ es H o halógeno.

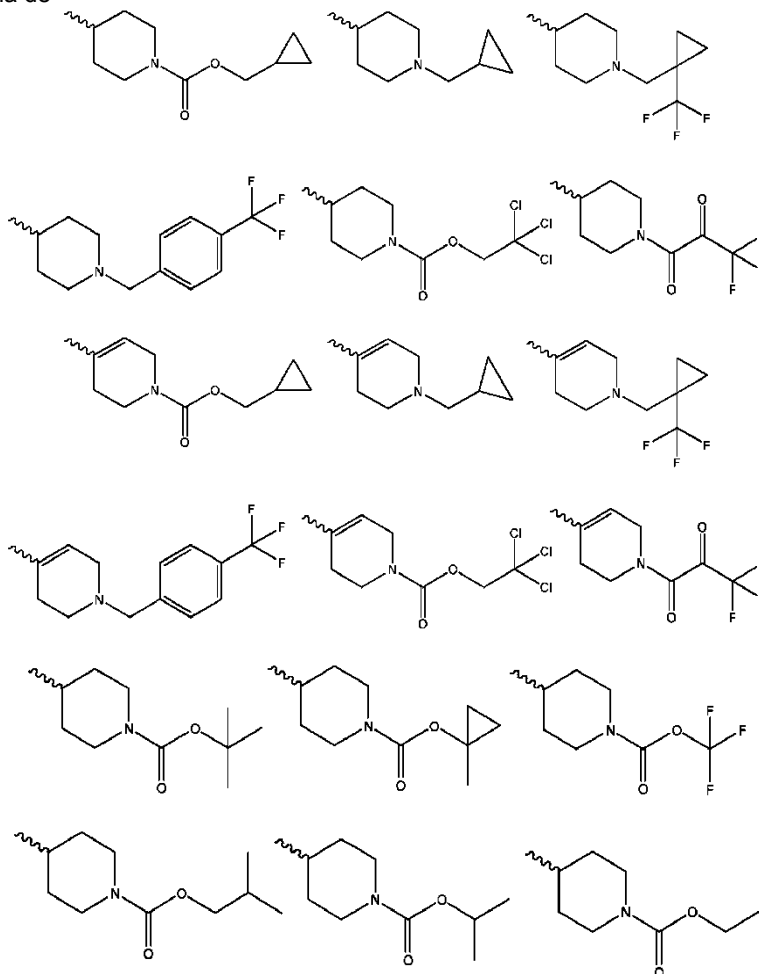
Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-II), (A-IV), (B), (B-II) o (B-IV) en donde X² es CH.

15 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-II), (A-IV), (B), (B-II) o (B-IV) en donde X³ es CH.

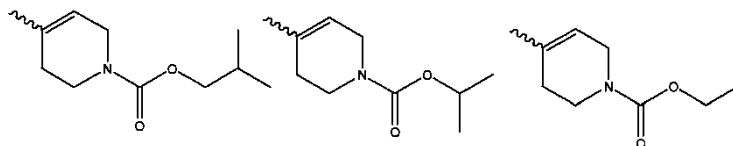
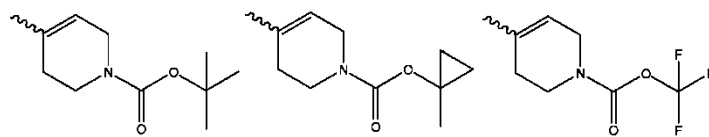
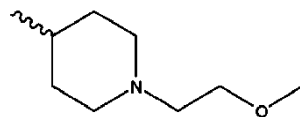
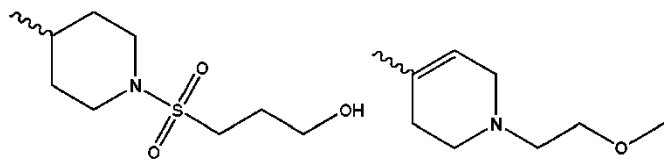
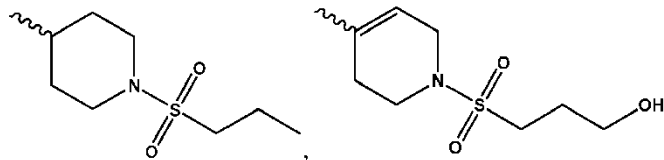
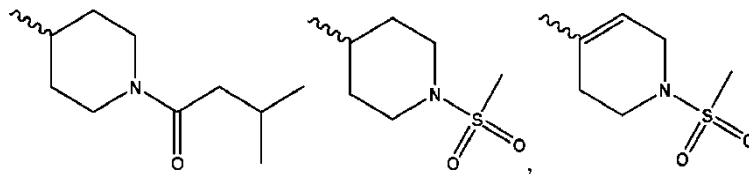
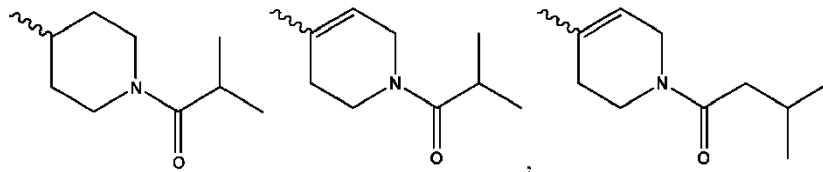
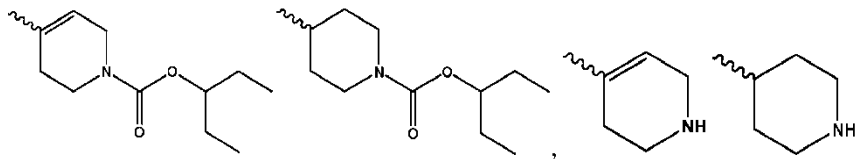
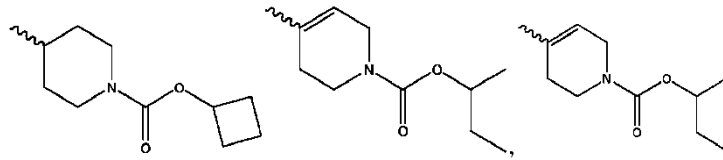
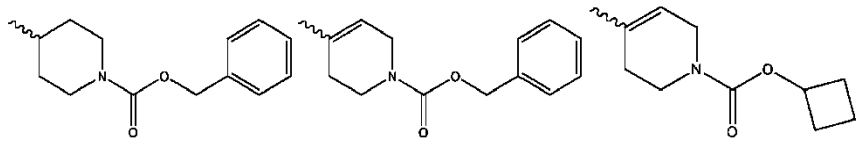
Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde X⁴ es CR⁴ o N, en donde R⁴ es H o halógeno.

20 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV) en donde X es CR o N, en donde R es H, hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C₃₋₆ sustituido o no sustituido, -OR^a, -NR^aR^b o -C(=Y)-R^a y R^a, R^b, e Y son como se han definido antes para el compuesto de fórmula (A) o (B);

25 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (B), (B-I), (B-II), (B-III) o (B-IV): en donde Cy se selecciona de

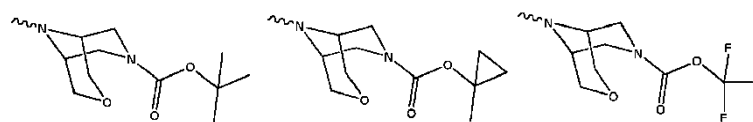
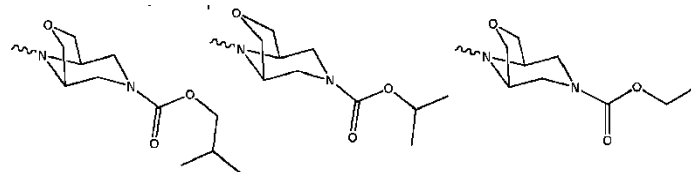
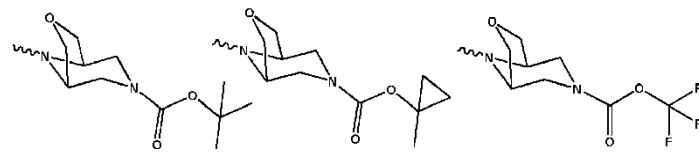
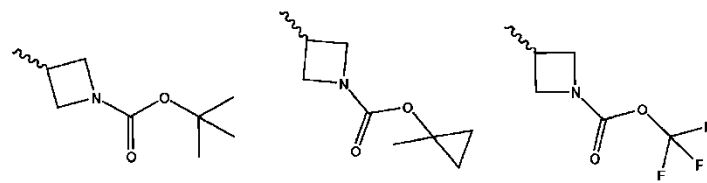
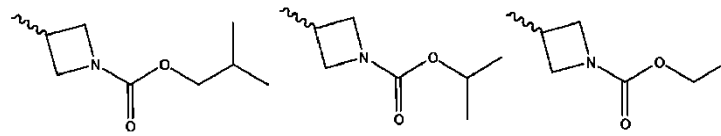
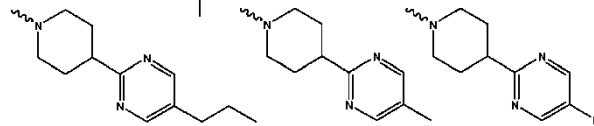
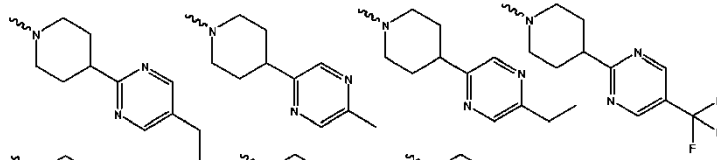
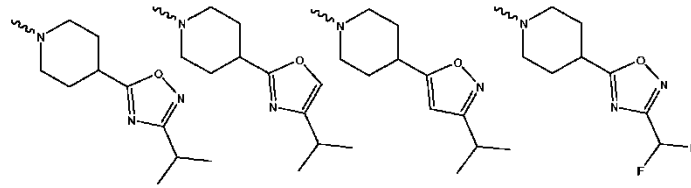
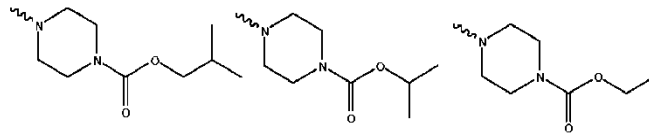
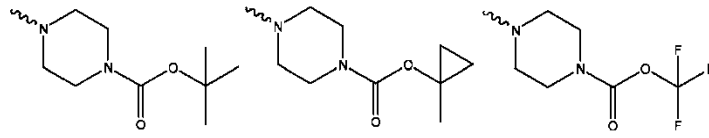


30

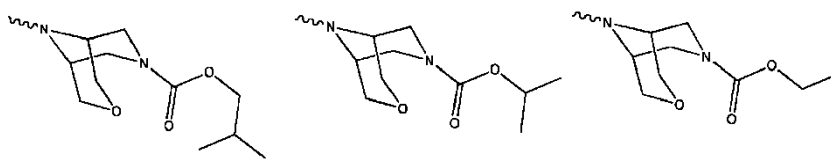


5

10

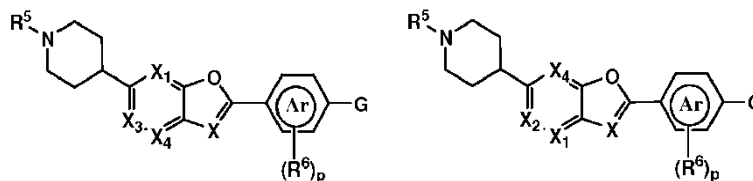
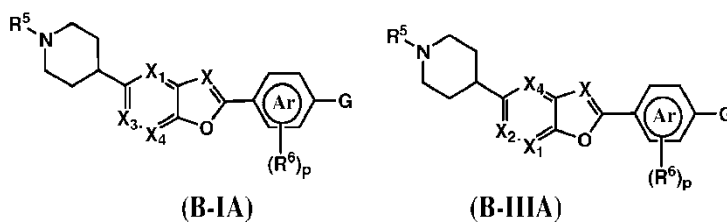
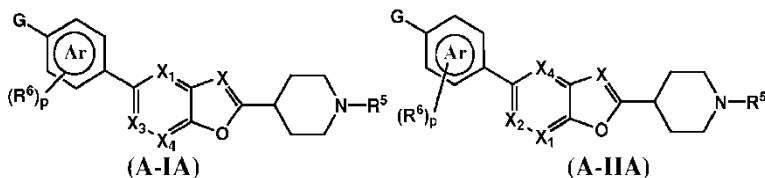


5



Otra realización más es un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (B-IA), (B-IIA), (B-III A) o (B-IV A):

5

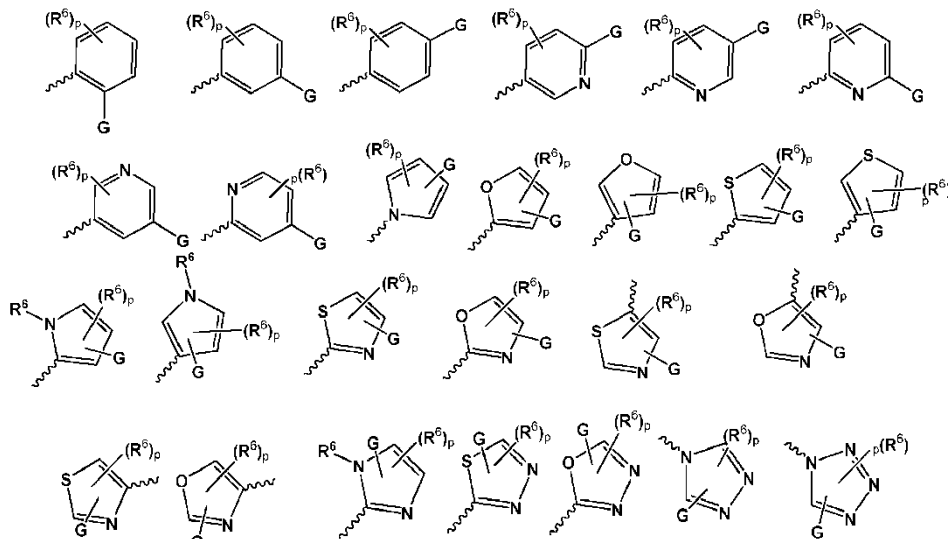


10

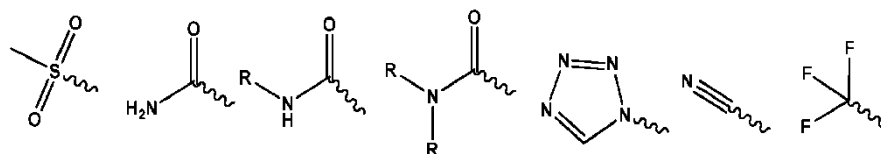
o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), profármacos (p. ej., éster) o N-óxidos, en donde

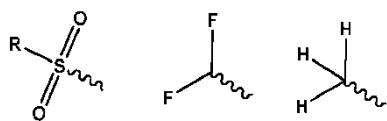
Ar es

15



G se selecciona independientemente de





R es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

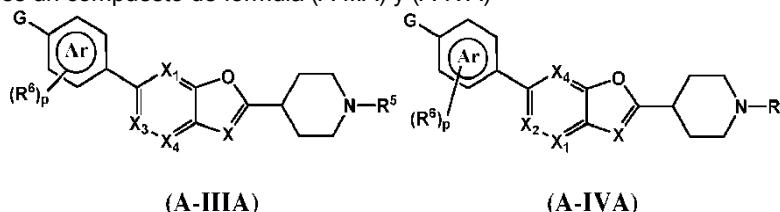
- 5 R^6 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, $-COOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)ONR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCONR^aR^b$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-(=N-N(R^a)R^b)$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(S)R^b$, $-NR^aC(S)NR^aR^b$, $-SONR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)NR^aR^b$, $-OR^aC(O)OR^b$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-R^aNR^bC(O)R^a$, $-R^aOR^b$, $-R^aC(O)OR^b$, $-R^aC(O)NR^aR^b$, $-R^aC(O)R^b$, $-R^aOC(O)R^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, y $-ONO_2$;
- 10
- 15 cada vez que aparecen R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido, o cuando dos sustituyentes R^a y/o R^b están directamente unidos a un átomo común, pueden estar unidos para formar (i) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR^d), o (ii) un anillo de
- 20 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan de O, NR^d o S;

cada vez que aparece R^d es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, y $-ONO_2$;

30 p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

todas las demás variables (X_1 - X_4 , X, y R^5) son las mismas que se han descrito antes para el compuesto de fórmula (A), (B), (A-I), (B-I), (A-II) o (B-II).

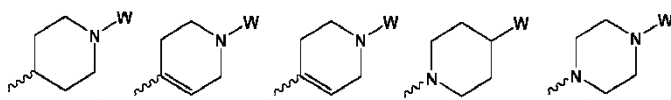
35 Otra realización más es un compuesto de fórmula (A-IIIa) y (A-IVa)



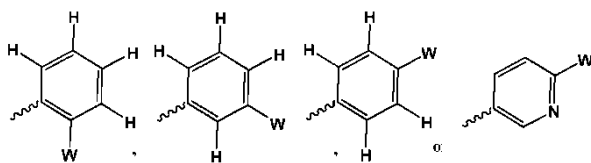
en donde las variables Ar, G, R^6 , y p se definen como antes con respecto a las fórmulas (A-IIIa) o (A-IVa), y todas las demás variables (X_1 - X_4 , X y R^5) son las mismas que se han descrito antes para el compuesto de fórmula (A), (B), (A-I), (B-I), (A-II) o (B-II)

40 con la condición de que

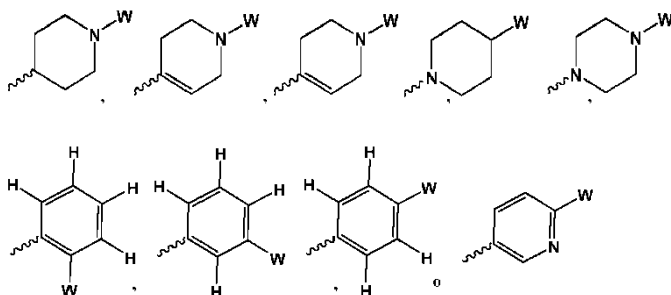
1. para el compuesto de fórmula (A-IIIa), en donde Z es O o S y X_4 es N o CR^4 , entonces Ar-G no puede ser



45



2. para el compuesto de fórmula (A-IVA) en donde Z es O o S y X¹ es N o CR¹, entonces Ar-G no puede ser



5 en donde

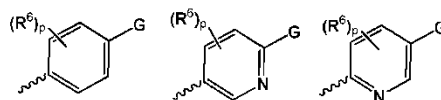
R¹ y R⁴ son como se han definido antes para el compuesto de fórmula (A)

10 W es S(=O)₂-R₁, S(=O)₂-NR_{1a}R₁, -C(=O)-R₁, -C(=O)-O-R₁, -C(=O)-NR_{1a}R₁, -NR_{1a}-S(=O)₂-R₁, halógeno, o un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

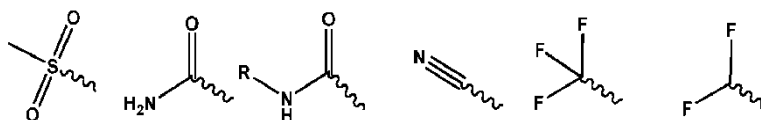
R_{1a}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

15 R₁ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o un heterociclo de 4 a 10 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde Ar se selecciona de



25 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde G se selecciona de



30 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde X¹ es CR¹ o N, en donde R¹ es H o halógeno.

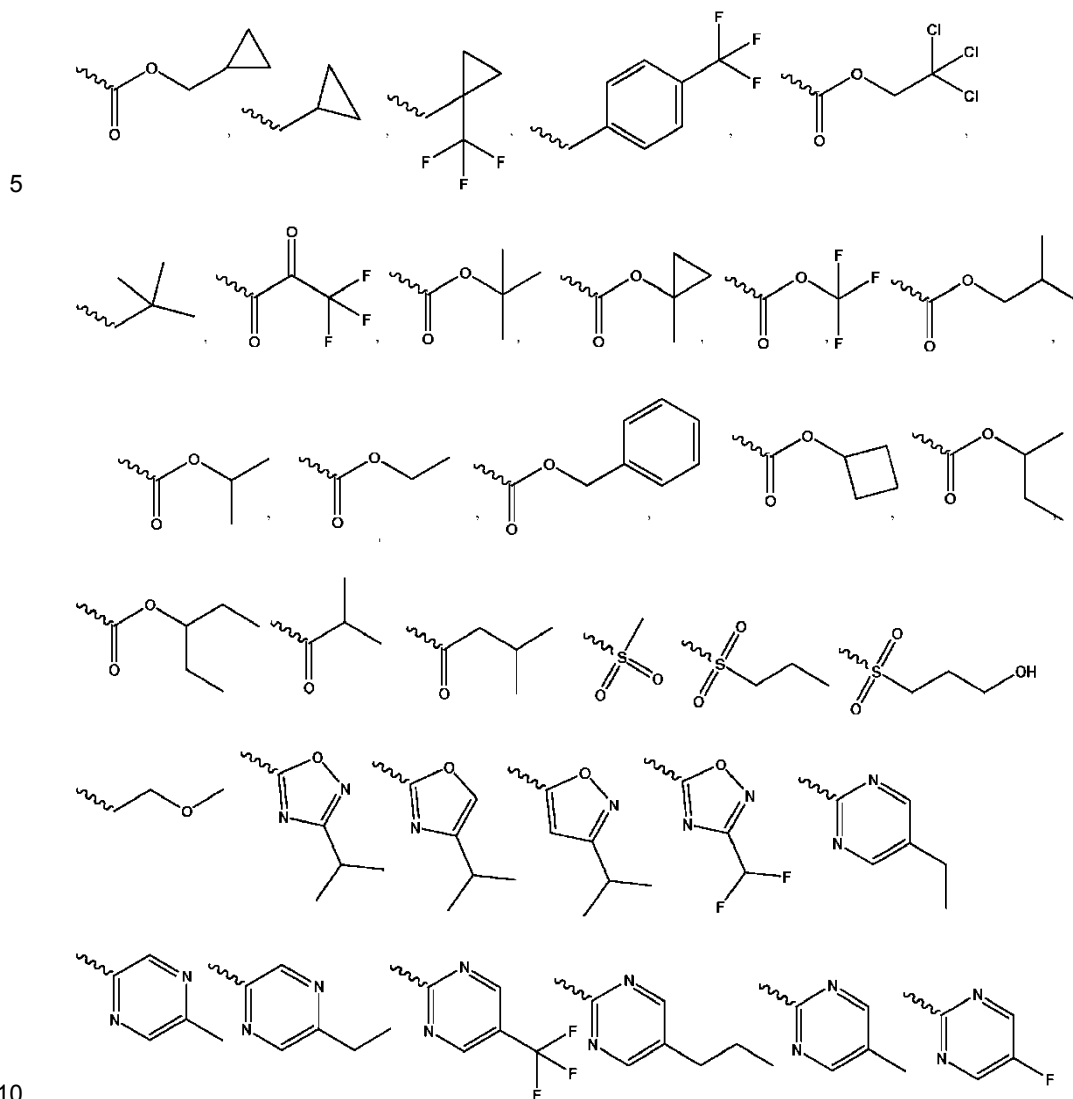
Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IIA), (A-IVA), (B-IIA) o (B-IVA) en donde X² es CH.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIIA), (B-IA) o (B-IIIA) en donde X³ es CH.

35 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde X⁴ es CR⁴ o N, en donde R¹ es H o halógeno.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde X es CH o N.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA) o (A-IVA) (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde R⁵ se selecciona de



Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde R⁵ es BOC (-C(O)OC(CH₃)₃).

15 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA) (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde R⁵ es -C(O)OCH(CH₃)₂.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IIA) o (B-IIA) en donde X¹ es CH o CF.

20 En una realización preferida, X es N.

En una realización preferida, X es CH.

En una realización preferida, Z es S

25

En una realización preferida, Z es O.

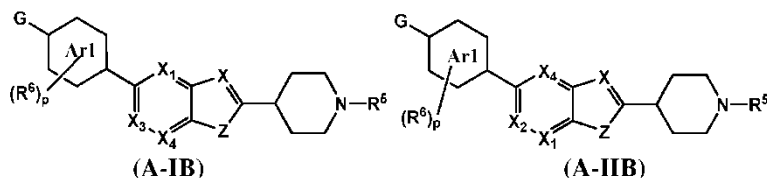
Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA) (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde p es 0 o 1.

30

Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA) (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde R^6 es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido o $-OR^a$; en donde R^a es alquilo sustituido o no sustituido.

5 Se prefiere además un compuesto de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA) o (B-IVA) en donde R^6 es $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-OCH_3$.

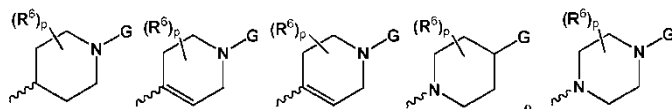
Otra realización más es un compuesto de fórmula (A-IB) y (A-IIB):



10 o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), profármacos (p. ej., éster) o N-óxidos, en donde

Z es O o S

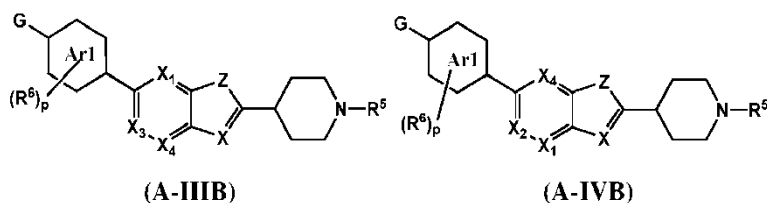
15 Ar1-G es



20 p es 0, 1-7 o 8

y todas las variables (R^6 , X_1 - X_4 , X, y R^5) son las mismas que se han descrito antes

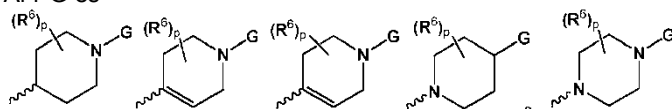
25 Otra realización más es un compuesto de fórmula (A-IIIB) y (A-IVB):



30 o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), profármacos (p. ej., éster) o N-óxidos, en donde,

Z es O o S

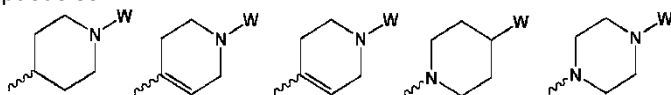
Ar1-G es



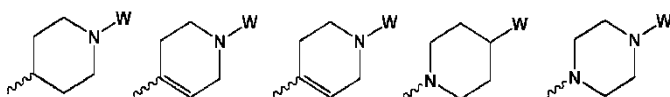
35 p es 0, 1-7 o 8

y todas las variables (R^6 , X_1 - X_4 , X, y R^5) son las mismas que se han descrito antes.

40 1. que para el compuesto de fórmula (A-IIIB), en donde Z es O o S y X_4 es N o CR^4 , entonces Ar1-G no puede ser



45 2. que para el compuesto de fórmula (A-IVB) en donde Z es O o S y X_1 es N o CR^1 , entonces Ar1-G no puede ser



en donde

5 R^1 y R^4 son como se han definido antes para el compuesto de fórmula (A)

W es $S(=O)_2-R_1$, $S(=O)_2-NR_{1a}R_1$, $-C(=O)-R_1$, $-C(=O)-O-R_1$, $-C(=O)-NR_{1a}R_1$, $-NR_{1a}-S(=O)_2-R_1$, halógeno, o un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

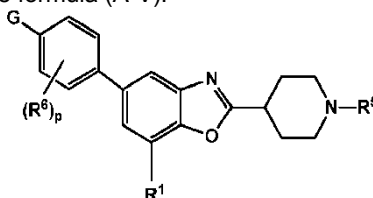
10

R_{1a} , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); y

R_1 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquiniilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o un heterociclo de 4 a 10 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

15

Otra realización más es un compuesto de fórmula (A-V):



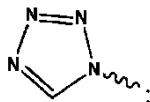
20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R^1 es hidrógeno o F;

R^5 es como se ha definido antes;

25

G se selecciona de $-SO_2R^a$, $-C(O)R^aR^b$, alquilo C_1-C_4 sustituido con uno o más halógenos, y un tetrazol de fórmula



30 cada vez que aparece R^6 es independientemente halógeno;

cada vez que aparecen R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2 o 3.

35

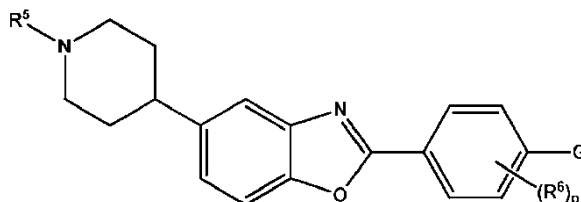
En una realización preferida del compuesto de fórmula (A-V), R^5 se selecciona de $-COO-R^a$ y $-SO_2-R^a$ (en donde R^a es un alquilo C_1-C_4 no sustituido, alquilo C_1-C_4 con uno o más halógenos, o cicloalquilo C_3-C_6).

40

En una realización preferida del compuesto de fórmula (A-V), G se selecciona de $-SO_2R^a$ (donde R^a es un alquilo C_1-C_4 no sustituido), $-C(O)R^aR^b$ (donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos), un alquilo C_1-C_2 sustituido con uno o más halógenos, y un tetrazol de la fórmula anterior.

45

Otra realización más es un compuesto de fórmula (B-V):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R⁵ es como se ha definido antes;

G se selecciona de -SO₂R^a;

5 cada vez que aparece R⁶ es independientemente halógeno;

cada vez que aparece R^a es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y

10 p es 0, 1, 2 o 3.

En una realización preferida del compuesto de fórmula (B-V), R⁵ es -COO-R^a donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R^a es un alquilo C₁-C₆ no sustituido, tal como un alquilo C₁-C₄ no sustituido.

15 En una realización preferida del compuesto de fórmula (B-V), G se selecciona de -SO₂R^a donde R^a es un alquilo C₁-C₄ no sustituido, tal como metilo.

En una realización preferida del compuesto de fórmula (B-V), p es 1 y R⁶ es flúor. Más preferiblemente, el flúor esta en una posición orto del grupo benzo[d]oxazol.

20 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación (que incluyen la tabla 1 y tabla 2) y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención no debe considerarse limitada por los mismos.

- 25 1. 2-[1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol:
 2. 4-[5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 3. 2-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol:
 4. 4-[5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 5. 4-[5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 30 6. 4-[6-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 7. 4-[5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 8. 4-[7-fluoro-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 9. 4-[5-(4-cianofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 10. 4-[5-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 35 11. 4-[5-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 12. 4-[5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 13. 4-[5-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 14. 4-[5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 15. 4-[5-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 40 16. 2-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol:
 17. 4-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 18. 4-[5-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 19. 4-[5-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 20. 4-[5-(4-carbamoil-3-chlorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 45 21. 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 22. 4-[5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:
 23. 4-[5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de ciclobutilo:
 24. 4-[5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *sec*-butilo:
 25. 4-[5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de pentan-3-ilo:
 50 26. 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol:
 27. 4-[5-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 28. 4-[5-(4-formilfenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 29. 4-[5-[4-(difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 30. 4-[5-(4-carbamoil-3-chlorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 55 31. 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 32. 1-[4-[5-(2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona:
 33. 4-[6-[4-(difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 34. ácido 6-[2-[1-(isopropoxycarbonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il]nicotínico:
 35. 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol:
 60 36. 4-[5-(5-carbamoilpiridin-2-il)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 37. 4-[5-(4-carbamoil-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 38. 4-[5-(4-carbamoil-2-chlorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 39. 2-Fluoro-4-[2-[1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il]benzamida:
 40. 1-[4-[5-(2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidin-1-il]-3-metilbutan-1-ona:
 65 41. 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol:
 42. 4-[5-[3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

43. 2-Fluoro-4-[2-(1-isobutirilpiperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il]benzamida:
 44. 4-[6-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 45. 4-[5-[3-fluoro-4-(2-hidroxiethylcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 46. 4-[5-[3-fluoro-4-(isopropilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 5 47. 4-[5-[4-(N-metilsulfamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 48. 4-[5-[6-(metilcarbamoil)piridin-3-il]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 49. 4-[5-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 50. 4-[5-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 51. 2-Fluoro-4-[2-[1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il]benzamida:
 10 52. 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzofuran-2-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:
 53. 2-fluoro-4-[2-[1-(propilsulfonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il]benzamida:
 56. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-5-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo;
 57. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 58. 5-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-5-il;
 15 59. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-5-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo;
 60. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 61. 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il;
 62. 5-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il;
 63. 4-[7-fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:
 20 64. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 65. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-6-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:
 66. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-5-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:
 67. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:
 68. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:
 25 69. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de etilo:
 70. 4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:
 71. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 72. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de etilo:
 73. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de etilo:
 30 74. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo:
 75. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de isobutilo:
 76. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 77. 4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 78. 4-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo:
 35 79. 3-[4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil]propan-1-ol:
 80. 3-[4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil]propan-1-ol:
 81. 3-[4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil]propan-1-ol:
 82. 4-[2-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:
 83. 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]benzo[d]oxazol-5-il;
 40 84. 4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:
 85. 4-[2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il]piperazina-1-carboxilato de isopropilo:
 86. 4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazol[5,4-*b*]piridin-6-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:
 87. 4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazol[5,4-*b*]piridin-6-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

45 Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	estructura
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	estructura
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	estructura
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53			

Tabla 2

56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	

66		67	
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	

Otra realización más de la presente invención es un método para tratar un trastorno relacionado con el receptor GPR119 administrando a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIa), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIa), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), o (B-V) como se han definido antes.

Otra realización más de la presente invención es un método para tratar un trastorno relacionado con el receptor GPR119 administrando a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIa),

(A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), o (B-V) como se ha definido antes, en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente terapéutico. En una realización preferida, el trastorno relacionado con el receptor GPR119 es un trastorno metabólico y en particular el trastorno metabólico es diabetes y/o obesidad.

Más en particular, los compuestos de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), y (B-V) como se han definido antes, se pueden administrar para el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos asociados con el receptor GPR119 que incluyen, pero no se limitan a diabetes y otros trastornos o enfermedades metabólicos.

Otra realización más de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), o (B-V) como se han definido antes, o una composición de los mismos en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor GPR 119.

Más en particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), o (B-V) como se ha definido antes, o una composición de los mismos en la fabricación de un medicamento para antagonizar un receptor GPR 119.

Los compuestos de la presente invención, tal como los compuestos de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), y (B-V) como se han definido antes, son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos metabólicos que incluyen, pero no se limitan a diabetes mellitus, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa inadecuada, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, síndrome X, hipertensión, insuficiencia pancreática de células beta, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, neuropatía periférica, enfermedad arterial coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, retinopatía diabética, síndrome metabólico, una afección relacionada con diabetes mellitus, infarto de miocardio, deficiencia del aprendizaje, deterioro de la memoria un trastorno neurodegenerativo, una afección mejorada mediante el aumento de un nivel sanguíneo de GLP-1 en un individuo con un trastorno neurodegenerativo, daño cerebral excitotóxico causado por convulsiones epilépticas graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada a priones, accidente cerebrovascular, enfermedad de la motoneurona, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, obesidad, retraso en la cicatrización de heridas, función anormal del corazón, isquemia miocárdica, HDL bajos, LDL altos, isquemia no cardíaca, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con proteasa del VIH y glaucoma.

Más en particular, los compuestos de la presente invención, tal como los compuestos fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB) y (B-V) como se han definido antes, se pueden administrar para el tratamiento de trastornos relacionados con metabolismo, seleccionados del grupo que consiste en diabetes tipo 2, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 1, diabetes idiopática de tipo 1 (tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes de tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, cardiopatía coronaria, reestenosis vascular, reestenosis, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación, claudicación intermitente, muerte celular asociada con el infarto de miocardio (p. ej., necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones alteración de la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, accidente cerebrovascular isquémico, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones de los pies, colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular deteriorada.

Más en particular, los compuestos de la presente invención, tal como los compuestos fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), y (B-V) como se han definido antes, se pueden administrar

para el tratamiento de la diabetes tipo 2, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes tipo 1, dislipidemia y síndrome X.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más de los principios activos identificados antes, tal como otros agentes antineoplásicos. En una realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, tal como al menos un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB), (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), o (B-V) como se han definido antes.

Otra realización más es un procedimiento de tratamiento de un trastorno metabólico en un sujeto que lo necesite, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar la diabetes (p. ej., diabetes de tipo II) y/o la obesidad.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una gráfica de la glucosa en la sangre a lo largo del tiempo en ratones C57Bl/6J de acuerdo con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (Procedimiento de ensayo biológico E) antes y después de la administración oral de vehículo (control), compuesto A (Ejemplo 64 con 30 mg/kg), o sitagliptina (10 mg/kg con 10 mg/kg).

La figura 2 es una gráfica de la glucosa en la sangre a lo largo del tiempo en ratones C57Bl/6J de acuerdo con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (Procedimiento de ensayo biológico E) antes y después de la administración oral de vehículo (control), compuesto A (Ejemplo 42 con 10 mg/kg), o sitagliptina (10 mg/kg con 10 mg/kg).

Descripción detallada

Se observa que algunas características de la invención, que por claridad se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. A la inversa, diferentes características de la invención que por brevedad se describen en el contexto de una sola realización, se pueden proporcionar también por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por consiguiente, todas las combinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente memoria están abarcadas específicamente por la presente memoria como si cada una de las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas se citaran individual y explícitamente en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, se aplicarán las siguientes definiciones salvo que se indique otra cosa. Además, muchos de los grupos definidos en la presente memoria pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista de sustituyentes en la definición es ilustrativa y no debe considerarse que limite los sustituyentes definidos en otra parte en la memoria descriptiva.

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene, salvo que se indique otra cosa, de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

La expresión alquilo (C₁₋₄) sustituido o no sustituido, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido antes que tiene hasta 4 átomos de carbono, y la expresión alquilo (C₁₋₆) sustituido o no sustituido se refiere a un grupo alquilo como se ha definido antes que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser de lineal o ramificado o de cadena ramificada, que tiene, salvo que se indique otra cosa, de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, p. ej., etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

La expresión alqueno (C₂₋₆) sustituido o no sustituido se refiere a un grupo alqueno como se ha definido antes que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene, salvo que se indique otra cosa, en el intervalo de 2 hasta 12 átomos de carbono (siendo actualmente preferidos radicales que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 10 átomos de carbono), p. ej., etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión alquino (C₂₋₆) sustituido o no sustituido se refiere a un grupo alquino como se ha definido antes que tiene hasta 6 átomos de carbono.

- 5 El término "alcoxi" indica un grupo alquilo como se ha definido antes unido por una unión de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos representativos de estos grupos son $-OCH_3$ y $-OC_2H_5$. La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a un grupo alcoxi donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, $-O$ -(alquilo sustituido) en donde la expresión "alquilo sustituido" es la misma que se ha definido antes para "alquilo". Por ejemplo, "alcoxi" se refiere al grupo $-O$ -alquilo, que incluye, salvo que se indique otra cosa, de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de los mismos unidos a la estructura original por el oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi y ciclohexiloxi.
- 10 El término "cicloalquilo" indica un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico de, salvo que se indique otra cosa, 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos con puente y grupos espirobicíclicos, p. ej., espiro(4,4)non-2-ilo.
- 15 La expresión "cicloalquilo C_{3-8} " se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido antes que tiene hasta 8 átomos.
- 20 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico, que contiene, salvo que se indique otra cosa, en el intervalo de 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo, que están entonces unidos a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que de como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.
- 25 La expresión "cicloalquilalquilo C_{3-6} " se refiere a un grupo cicloalquilalquilo como se ha definido antes que tiene hasta 6 átomos.
- 30 El término "cicloalquenilo" se refiere a radicales que contienen anillo cíclico, que contienen, salvo que se indique otra cosa, en el intervalo de 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono, con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término "cicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo unido directamente a un grupo alquilo que está entonces unido a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.
- 35 La expresión "cicloalquenilo C_{3-6} " se refiere a un grupo cicloalquenilo como se ha definido antes que tiene hasta 6 átomos.
- 40 El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen, salvo que se indique otra cosa, en el intervalo de 6 hasta 20 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, y bifenilo.
- 45 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido antes directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido antes, p. ej., $-CH_2C_6H_5$ y $-C_2H_5C_6H_5$.
- 50 La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros, no aromático, que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para fines de esta invención el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos mono, bi, tri o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, con puente o espiránicos, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical del anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados a diferentes estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical del anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o carbono que de como resultado la creación de una estructura estable.
- 55 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido antes. El radical del anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable.
- 60 El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido antes, directamente unido a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo de carbono en el grupo alquilo que de como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.
- 65 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como átomos del anillo. El heteroarilo puede ser un sistema de anillos mono, bi o tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales de "anillo heterocíclico" o "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo, isoquinolilo, azetidínilo, acridínilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizínilo, naftiridinilo, perhidroazepínilo, fenazinilo, fenotiazínilo,

fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido del tiamorfolinilo, sulfona del tiamorfolinilo, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromoanilo e isocromoanilo. El radical de anillo de heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable. La expresión "heteroarilo sustituido" también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a radical de anillo de heteroarilo como se ha definido antes, directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que de como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido antes, directamente unido a un grupo alquilo, El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que de como resultado la creación de una estructura estable.

El término "anillo cíclico" se refiere a un anillo cíclico que contiene, salvo que se indique otra cosa, de 3 a 10 átomos de carbono.

El término "sustituido" salvo que se especifique de otra forma, se refiere a sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes, y pueden ser iguales o diferentes cada uno de los cuales o más se seleccionan de los grupos tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, -COOR', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)NR'R", -C(O)ONR'R", -NR'R", -NR'CONR'R", -N(R')SOR", -N(R)SO₂R", -(=N-N(R')R"), -NR'C(O)OR", -NR'R", -NR'C(O)R", -NR'C(S)R", -NR'C(S)NR'R"', -SONR'R", -SO₂NR'R", -OR', -OR'C(O)NR'R"', -OR'C(O)OR", -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -R'NR'C(O)R"', -R'OR", -R'C(O)OR", -R'C(O)NR'R"', -R'C(O)R", -R'OC(O)R", -SR', -SOR', -SO₂R, -ONO₂ en donde R', R" y R"' en cada uno de los grupos anteriores puede ser independientemente hidrógeno, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), imino (=NR'), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o cualesquiera dos de R', R" y R"' pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que opcionalmente puede incluir heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan de O, NR^x o S o de oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR'), donde R' es como se ha definido antes). Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados antes no pueden estar además sustituidos. Por ejemplo, cuando el sustituyente en el "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en el "arilo sustituido" no puede ser "alqueno sustituido". La sustitución o combinaciones de sustituyentes previstos por esta invención son preferiblemente aquellos que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente factible. El término estable como se usa en la presente memoria se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su aislamiento, producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación e incorporación en una composición farmacéutica.

El término "halogeno-", "haluro" o alternativamente "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos "halogenoalquilo", "halogenoalqueno", "halogenoalquino" y "halogenoalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoxi, que están sustituidas con uno o más grupos halógeno o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" se refieren a grupos halogenoalquilo y halogenoalcoxi, respectivamente, en el que el halógeno es flúor.

La expresión "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se usa para bloquear o proteger un grupo funcional particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege el grupo funcional amino en el compuesto. Dichos grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a acetilo, trifluoroacetilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoalcoxi (Fmoc). Igualmente, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege el grupo funcional hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege el grupo funcional carboxi. Los grupos protectores de carboxi adecuados incluyen, pero no se limitan a -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-

(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, -2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, y nitroetilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

5 El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen idéntica composición química, pero difieren en relación con la disposición de los átomos y grupos en el espacio. Estos incluyen enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos, atropoisómeros o isómeros conformacionales.

10 Todos los estereoisómeros de compuestos descritos en la presente memoria están dentro del alcance de esta invención. Las mezclas racémicas también están abarcadas dentro del alcance de esta invención. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención.

15 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas de estereoisómeros que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos, se entiende que incluyen todas dichos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de compuestos intermedios. Como ejemplo, el ejemplo no limitante de mezclas de compuestos intermedios incluye una mezcla de isómeros en una relación 10:90, 13:87, 17:83, 20:80, o 22:78. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto E como Z.

25 El término "tautómeros" se refiere a compuestos que se caracterizan por la interconversión relativamente fácil de las formas isómeras en equilibrio. Se prevé que estos isómeros estén cubiertos por esta invención. Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomería. La "tautomería" es una forma de isomerización e incluye tautomería prototrópica o de desplazamiento de protón, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. "La tautomería prototrópica" o "tautomería de desplazamiento de protón" implica la migración de un protón acompañado por cambios en el orden de enlace, a menudo el intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente. Cuando la tautomería es posible (p. ej., en solución) se puede alcanzar un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomería es la tautomería ceto-enólica. Un ejemplo específico de tautomería ceto-enólica es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomería es la tautomería fenol-ceto. Un ejemplo específico de la tautomería fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

35 Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, se escinde del material de partida, promoviendo así la reacción en un sitio específico. Los ejemplos adecuados de dichos grupos, salvo que se especifique otra cosa, son átomos de halógeno y grupos mesiloxi, p-nitrobenzenosulfoniloxy y tosiloxi.

40 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor inactivo de un compuesto, convertido en su forma activa en el cuerpo por procesos metabólicos normales. El diseño de profármacos se describe en general en Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed., pág. 11-16 (1996). Se proporciona una descripción detallada en Higuchi, et al., *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ASCD Symposium Series, y en Roche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Como ilustración, los profármacos se pueden convertir en una forma farmacológicamente activa por hidrólisis, por ejemplo, de un enlace éster o amida, introduciendo o exponiendo de esta forma un grupo funcional en el producto resultante. Los profármacos se pueden diseñar para reaccionar con un compuesto endógeno para formar un conjugado soluble en agua que potencia además las propiedades farmacológicas del compuesto, por ejemplo, aumenta la semivida en la circulación. Alternativamente, los profármacos se pueden diseñar para experimentar una modificación covalente en un grupo funcional, por ejemplo, con ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato. El conjugado resultante se puede inactivar y excretar en la orina, o hacer más potente que el compuesto original. Los conjugados de peso molecular alto también pueden ser excretados en la bilis, sometidos a escisión enzimática, y volver a liberarse en la circulación, aumentando así eficazmente la semivida biológica del compuesto administrado originalmente.

55 El término "éster" se refiere a un compuesto que se forma por reacción entre un ácido y un alcohol con eliminación de agua. Un éster se puede representar por la fórmula general RCOOR'.

60 Se prevé que estos profármacos y ésteres están cubiertos dentro del alcance de esta invención.

Además, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en isótopos, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C .

65

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivos o no, están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiletildiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitohexilamina, metformina, bencilamina, trialkilamina, y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol, y fenilglicinol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo, sulfatos de alquilo, tales como MeI y $(\text{Me})_2\text{SO}_4$; y aminoácidos no naturales tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina; y guanidina sustituida en donde los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales de amonio sustituidas y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido, cuando sea adecuado, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, y cetoglutaratos.

Cuando se usan intervalos en la presente memoria para propiedades físicas, tales como peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicos de los mismos se prevé que están incluidos. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre 1% y 15% del número o intervalo numérico expuesto. El término "comprendiendo" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "teniendo" o "incluyendo") incluye las realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de la materia, composición, método o procedimiento, o similar, que "consiste en" o "consiste esencialmente en" las características descritas.

El término "agonista" se refiere en general a un resto que interacciona y activa un receptor, tal como el receptor GPR119 e inicia una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular después de unirse al receptor, o potencian la unión de GTP a membranas.

La expresión "contacto o poner en contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados, sea en un sistema in vitro o en un sistema in vivo. Por lo tanto, "poner en contacto" un receptor GPR119 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferiblemente un ser humano, que tiene un receptor GPR119, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor GPR119.

El término "hidrato" como se usa en la presente memoria, significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Las expresiones "que necesite tratamiento" y "que lo necesita", cuando se refiere al tratamiento, se usan de forma intercambiable para referirse a una valoración hecha por un profesional sanitario (p. ej., médico, enfermera, o enfermera practicante en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) de que un individuo o animal requiere o se beneficiaría de un tratamiento. Esta valoración se hace basándose en una variedad de factores que están en el dominio de la experiencia de un cuidador, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo, o se pondrá enfermo, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que se puede tratar mediante los compuestos de la invención. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar de forma protectora o preventiva; o los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

La expresión "modular o que modula" se refiere a un aumento o disminución de la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un ingrediente activo, incluyendo, pero no limitado a sales, solvatos e hidratos de compuestos de la presente invención, de modo que la composición es factible para la investigación para un resultado eficaz y específico en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado, basándose en las necesidades del experto.

El término "solvato" como se usa en la presente memoria significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas

intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades en trazas.

5 Las abreviaturas, salvo que se indique otra cosa, usadas en la presente memoria tienen su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica.

10 Las expresiones “coadministración”, “administrado en combinación con”, y sus equivalentes gramaticales, como se usan en la presente memoria, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes tiempos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

15 La expresión “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a que la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es suficiente para realizar la aplicación prevista incluyendo, pero no limitado a tratamiento de la enfermedad, como se define más adelante. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (in vitro o in vivo), o el sujeto y el estado patológico que se va a tratar, p. ej., el peso y edad del sujeto, la gravedad del estado patológico, la forma de administración y similares, que pueden ser determinadas fácilmente por el experto en la materia. Las expresiones también se aplican a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, p. ej., la reducción de la adhesión de plaquetas y/o migración de células.
20 La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, la pauta posológica a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, tiempo de administración, el tejido en el que se administra y el sistema de suministro físico en el que se lleva a cabo.

25 Como se usa en la presente memoria, “tratamiento”, “tratar” o “mejorar” se usan de forma intercambiable. Los términos se refieren a un procedimiento para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo, pero no limitado al beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se va a tratar. También se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto pueda padecer todavía el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque es posible que no se haya hecho el diagnóstico de esa enfermedad.
30

35 Un “efecto terapéutico”, como se usa esta expresión en la presente memoria, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito antes. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir el avance de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

40 El término “sujeto” o “individuo” o “sujeto” se entiende que significa cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente seres humanos. En otra realización, el individuo es un ser humano y en algunas realizaciones el ser humano es un bebé, niño, adolescente o adulto. En una realización, el individuo está en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con GPR119. En una realización, el individuo está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno relacionado con el metabolismo. Los individuos que están en riesgo incluyen, pero no se limitan a los que tienen antecedentes hereditarios de una enfermedad o trastorno relacionado con el metabolismo, o los que están en un estado de salud física que los pone en riesgo de tener una enfermedad o trastorno relacionado con el metabolismo. En otra realización, el profesional sanitario o alguien que actúa bajo la guía del profesional sanitario, ha determinado que el individuo tiene una enfermedad o trastorno relacionado con el metabolismo.
45

50 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, pero no se limita a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción, uno o más diluyente adecuados, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, vehículos, excipientes, tampones, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, está contemplado su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios en las composiciones.
55

60 Método de tratamiento

Además de los usos beneficiosos anteriores para compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades adicionales. Sin limitación, estas incluyen las siguientes.

65 Las patologías más importantes en la diabetes tipo 2 son la señalización de insulina alterada a sus tejidos diana (“resistencia a la insulina”) y el fallo de las células productoras de insulina del páncreas para segregarse un nivel

adecuado de insulina en respuesta a una señal hiperglucémica. Las terapias actuales que tratan esta última incluyen inhibidores del canal de potasio sensible a ATP de células β para producir la liberación de almacenes de insulina endógenos, o la administración de insulina exógena. Ninguna de estas consigue la normalización precisa de los niveles de glucosa en la sangre y ambas tienen riesgo de inducir hipoglucemia. Por estas razones, ha habido un gran interés en el desarrollo de productos farmacéuticos que funcionen con una acción dependiente de glucosa, es decir, potenciadores de la señalización de glucosa.

Los sistemas de señalización fisiológicos que funcionan de esta forma están bien caracterizados e incluyen los péptidos intestinales GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan por su receptor acoplado a proteína G cognado para estimular la producción de cAMP en células β pancreáticas. Este mayor cAMP no parece que de como resultado la estimulación de la liberación de insulina durante el estado en ayunas o preprandial. Sin embargo, una serie de dianas bioquímicas de la señalización del cAMP, incluyendo el canal de potasio sensible a ATP, canales de potasio sensibles a voltaje y la maquinaria excitotóxica, son modificados de forma que la respuesta secretora de insulina a un estímulo de glucosa posprandial está notablemente potenciada. Por consiguiente, los agonistas de nuevos GPCR de células β que funcionan de forma similar, incluyendo GPR119, también estimularían la liberación de insulina endógena y por consiguiente promoverían la normoglucemia en la diabetes tipo 2.

También está establecido que el mayor nivel de cAMP, por ejemplo como resultado de la estimulación de GLP-1, promueve la proliferación de células β , inhibe la muerte de células β y por lo tanto mejora la masa de los islotes. Este efecto positivo en la masa de las células β se espera que sea beneficioso tanto en la diabetes tipo 2, donde se produce insuficiente insulina, como en la diabetes tipo 1, donde las células β son destruidas por una respuesta autoinmunitaria inadecuada.

Algunos GPCR de células β , incluyendo el GPR119, también están presentes en el hipotálamo donde modulan el hambre, saciedad, disminución de ingestión de alimento, control o disminución de peso y gasto energético. Por lo tanto, dada su función dentro del circuito hipotalámico, los agonistas o agonistas inversos de estos receptores mitigan el hambre, promueven la saciedad y por lo tanto modulan el peso.

También está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa en otros sistemas fisiológicos. Por lo tanto, a menudo hay un codesarrollo de múltiples estados patológicos (p. ej., diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el síndrome X) o enfermedades que ocurren claramente de forma secundaria a la diabetes mellitus (p. ej., enfermedad renal, neuropatía periférica). Por lo tanto, se espera que el tratamiento eficaz de la afección diabética a su vez sea beneficioso para dichos estados patológicos interconectados.

En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona de la diabetes tipo 2, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 1, diabetes idiopática de tipo 1 (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes de tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, reestenosis vascular, reestenosis, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación, claudicación intermitente, muerte celular asociada con el infarto de miocardio (p. ej., necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de alteración de la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, accidente cerebrovascular isquémico, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones de los pies, colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular deteriorada.

Se apreciará que los métodos de tratamiento son útiles en los campos de la medicina humana y medicina veterinaria. Por lo tanto, el individuo que se va a tratar puede ser un mamífero, preferiblemente ser humano u otros animales. Para fines veterinarios, los individuos incluyen, pero no se limitan a animales de granja que incluyen vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía tales como perros y gatos; animales exóticos y/o de zoo; animales de laboratorio que incluyen ratones, ratas, conejos, cobayas, y hámsteres; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

La invención también describe un método de tratamiento de la diabetes en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para el tratamiento de la arteriosclerosis, incluyendo la aterosclerosis. La arteriosclerosis es un término general que describe cualquier endurecimiento de

arterias medias o largas. La aterosclerosis es un endurecimiento de una arteria específicamente debido a una placa ateromatosa.

5 Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en el tratamiento de la glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal inmunitaria primaria o secundaria, caracterizada por inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática, o manifestarse con hematuria y/o proteinuria. Hay muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciones (patógenos bacterianos, víricos o parasitarios) autoinmunitarias o paraneoplásicas.

10 Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en el tratamiento de la bursitis, lupus, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpo antifosfolípido (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre (SGB), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso, miastenia gravis, síndrome de opsoclonus-mioclonus (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, osteoartritis, uveoretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad chagas¹, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

25 La invención también describe un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis, reestenosis, 30 oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

La invención describe además métodos para modular la actividad del GPR119 poniendo en contacto un receptor GPR119 con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad del GPR119. Modular puede ser inhibir o activar la actividad de GPR119. En algunas realizaciones, la invención proporciona 35 métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 poniendo en contacto un receptor GPR119 con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para activar la actividad del receptor GPR119. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para activar la actividad del receptor GPR119 en dicha solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 en una 40 célula, poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para activar la actividad del receptor GPR119 en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 en un tejido, poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención para activar la actividad del receptor GPR119 en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 en un organismo, poniendo en 45 contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención para activar la actividad del receptor GPR119 en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 en un animal, poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención para activar la actividad del receptor GPR119 en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 en un mamífero, poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención para activar la actividad del receptor GPR119 en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el agonismo de la actividad de GPR119 en un ser humano, poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención para 50 activar la actividad del receptor GPR119 en dicho ser humano.

55 Tratamiento de combinación

La presente invención también describe métodos para terapias de combinación en las que un agente que se sabe que modula otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos que se solapan de enzimas 60 diana o receptores, se usan en combinación con un compuesto de la presente invención. En un aspecto, dicha terapia incluye pero no se limita a la combinación del compuesto objeto con otros agentes tales como antidiabéticos, agentes antiobesidad o cualesquiera otros agentes conocidos usados para el tratamiento de trastornos metabólicos para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En el contexto de la presente invención, un compuesto como se describe en la presente memoria o una composición 65 farmacéutica del mismo, se puede usar para modular la actividad del receptor GPR119 relacionada con enfermedades, afecciones y/o trastornos como se describen en la presente memoria. Ejemplos de modulación de la

actividad del receptor GPR119 en enfermedades relacionadas incluyen el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo. Los trastornos relacionados con el metabolismo incluyen, pero no se limitan a hiperlipidemia, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, y afecciones asociadas con los mismos, tales como, pero no limitado a cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación, claudicación intermitente, muerte celular asociada con infarto de miocardio (p. ej., necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de alteraciones de la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, cardiopatía coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de alteración de la tolerancia a la glucosa, afecciones de alteración de la glucosa plasmática en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones de los pies, colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular deteriorada. En algunas realizaciones, los trastornos relacionados con el metabolismo incluyen diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X. Otros ejemplos de modulación de la actividad de las enfermedades relacionadas con el receptor GPR119 incluyen el tratamiento de la obesidad y/o sobrepeso disminuyendo la ingesta de alimentos, inducción de saciedad (es decir, sensación de plenitud), control del aumento de peso, disminución del peso corporal y/o afectar el metabolismo de modo que el receptor pierda peso y/o mantenga el peso.

Aunque un compuesto de la invención se puede administrar como el único agente farmacéutico activo (es decir, monoterapia), el compuesto también se puede usar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos (es decir, terapia de combinación) sea administrados juntos o separados para el tratamiento de las enfermedades/afecciones/trastornos descritos en la presente memoria. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención incluye métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo, incluyendo un trastorno relacionado con el peso, tal como la obesidad, que comprende administrar a un individuo que necesite profilaxis y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales descritos en la presente memoria.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad tales como inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas de dopamina (por ejemplo bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, antagonistas del receptor de cannabinoides 1 [por ejemplo, SR141716: N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptinas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorexígenos (tales como agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo del mismo, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, agonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con agouti humana (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas del receptor de histamina 3 o agonistas inversos, agonistas del receptor de neuromedina U, agentes anorexígenos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropión).

Otros agentes antiobesidad, que incluyen los agentes expuestos más adelante, son bien conocidos o serán fácilmente evidentes a la luz de la presente descripción para un experto en la técnica.

Se entiende que el alcance de la terapia de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes antiobesidad, agentes anorexígenos, supresores del apetito y agentes relacionados, no está limitado a los citados antes, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de individuos con sobrepeso u obesos.

Se entiende que el alcance de la terapia de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no se limita a los citados en la presente memoria, antes o más adelante, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que están relacionados con trastornos relacionados con el metabolismo.

La presente invención también describe métodos de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección o complicaciones de las mismas como se describe en la presente memoria, que comprenden administrar a un

individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, en combinación con al menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en: sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en la técnica), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en la técnica), biguanidas (por ejemplo, las biguanidas incluyen fenformina, metformina, buformina y biguanidas conocidas en la técnica), inhibidores de α -glucosidasa [por ejemplo, acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico; voglibosa), miglitol, e inhibidores de α -glucosidasa conocidos en la técnica], agonistas del receptor- γ activado por proliferadores de peroxisomas (es decir, PPAR- γ) (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas de PPAR- γ conocidos en la técnica), insulina, análogos de insulina, inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, rosuvastatina, pravastatina y su sal de sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, "superestatinas" de BMS, e inhibidores de HMG-CoA reductasa conocidos en la técnica), fármacos que disminuye el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluye: bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, y fibratos conocidos en la técnica; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, alaceprilo, delapriol; ramiprilo, lisinopril, imidapril, benazeprilo, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, espirapril, temocapril, trandolapril, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina conocidos en la técnica), antagonistas del receptor de angiotensina II [por ejemplo, losartán (y la forma de sal de potasio)], antagonistas del receptor de angiotensina II conocidos en la técnica, adiponectina, inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido (S)- α -[bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi]metoxi]fosfinil]-3-fenoxibencenobutanofosfónico, sal monopotásica (BMS-188494) e inhibidores de la síntesis de escualeno conocidos en la técnica), y similares. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran por separado. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran juntos.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de insulina (por ejemplo, agonistas de GLP-I; exendina-4; insulintropina (NN2211); inhibidores de la acil-CoA colesterol acetiltransferasa (por ejemplo, ezetimiba, eflucimiba, y compuestos similares), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba, pamaquesida y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414, JTT-705, CETi-I, y compuestos similares), inhibidores de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (por ejemplo, implitapida, y compuestos similares), moduladores de colesterol (por ejemplo, NO-1886, y compuestos similares), moduladores de ácidos biliares (por ejemplo, GT103-279 y compuestos similares), moduladores de la ruta señalizadora de insulina, como inhibidores de las proteína tirosina fosfatasa (PTPasa), compuestos miméticos moléculas no pequeñas e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en la producción de glucosa hepática no regulada, como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (GoPase), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), potenciadores de la sensibilidad a la insulina, potenciadores de la secreción de insulina, inhibidores del vaciado gástrico, antagonistas α_2 -adrenérgicos, agonistas del receptor de retinoide X (PvXR), e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV).

De acuerdo con la presente invención, la combinación se puede usar mezclando los respectivos componentes activos, un compuesto de la presente invención y agente farmacéutico, juntos o independientemente con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. fisiológicamente aceptable, como se ha descrito antes en la presente memoria, y administrando la mezcla o mezclas por vía oral o no oral como una composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezcla de compuestos de la presente invención se administran como una terapia de combinación con otro compuesto activo, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones farmacéuticas separadas dadas al mismo tiempo o en tiempos diferentes; o el compuesto o una mezcla de compuestos de la presente invención en el o los agentes terapéuticos se pueden formular juntos como una forma farmacéutica unitaria individual.

Se pueden encontrar agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con un compuesto objeto en Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" decima edición editado por Hardman, Limbird and Gilman o the Physician's Desk Reference, los cuales se incorporan ambos en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en combinación con los agentes descritos en la presente memoria u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se va a tratar. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito antes. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, administración simultánea

en formas farmacéuticas separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en la presente memoria y cualquiera de los agentes descritos antes, se pueden formular juntos en la misma forma farmacéutica y administrar simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos antes se puede administrar simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar seguido inmediatamente por cualquiera de los agentes descritos antes, o viceversa. En el protocolo de administración separada, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos antes se puede administrar con unos minutos de separación, o unas horas de separación o unos días de separación.

Los métodos descritos en la presente memoria, pueden incluir administrar un agonista de GPR119 con uno o más de otros agentes que potencian la actividad del agonista o complementan su actividad o uso en el tratamiento. Dichos factores y/o agentes adicionales pueden producir un efecto aumentado o incluso sinérgico cuando se administran con un agonista de GPR119 o minimizar efectos secundarios.

La siguiente metodología general descrita en la presente memoria proporciona la forma y procedimiento para hacer y usar el compuesto de la presente invención y son ilustrativos más que limitantes. También se puede concebir modificación adicional de la metodología proporcionada y además nuevos métodos con el fin de conseguir y servir para los fines de la invención. Por consiguiente, debe entenderse que puede haber otras realizaciones que estén dentro del espíritu y alcance de la invención como se define en la memoria descriptiva a tales efectos.

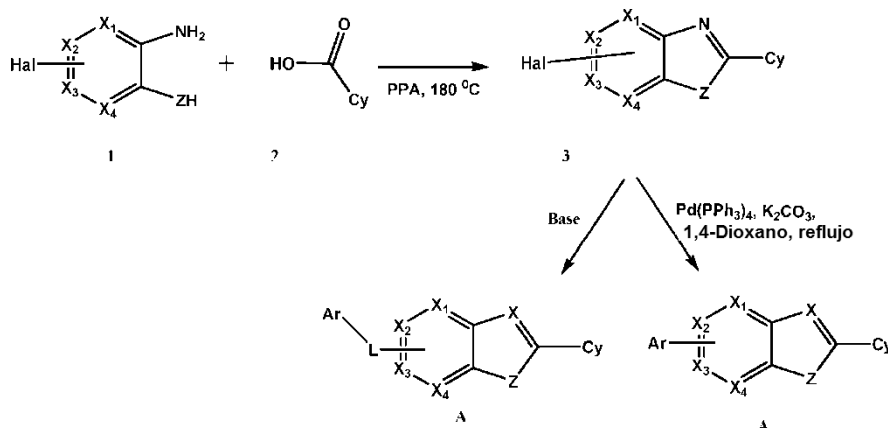
Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados antes en la tabla 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también incluye los compuestos intermedios descritos en los ejemplos y en otra parte en la memoria descriptiva así como sus sales. No debe considerarse que la presente invención está limitada por estos.

MÉTODO GENERAL DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por los siguientes procedimientos. Salvo que se indique otra cosa, las variables (p. ej. Z, X, X₁, X₂, X₃, X₄, Cy, L y Ar) cuando se usan en las siguientes fórmulas, debe entenderse que presentan los grupos descritos antes en relación con la fórmula (A) y (B).

Esquema 1: Este esquema proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A) en donde L₂ está ausente, es NH u O, X es N, Z es NR u O, y otras variables tales como Cy, X₁, X₂, X₃, X₄, son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A). L₂ se muestra como L en el siguiente esquema.

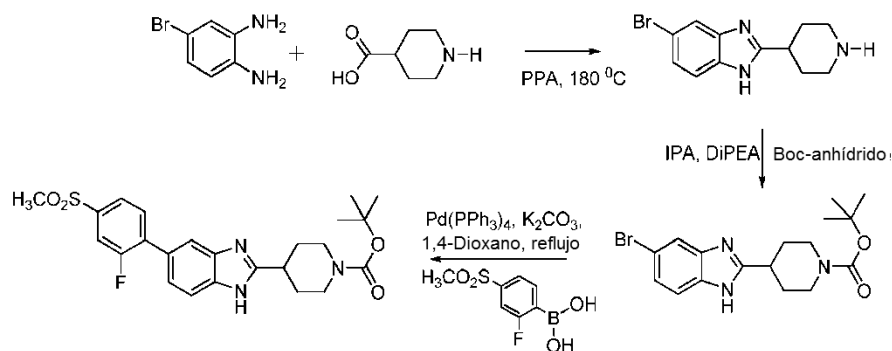
Esquema 1



Un compuesto de fórmula (1) en donde Hal representa halógeno y Z es NH u O, se puede acoplar con un compuesto de fórmula (2) en presencia de un ácido polifosfórico adecuado a una temperatura suficientemente alta para dar un compuesto de fórmula (3). El compuesto de fórmula (3) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula Ar-B(OH)₂ en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, y una base adecuada, tal como carbonato potásico, para dar los compuestos deseados de fórmula (A), en donde L está ausente, X es N, Z es O u NR y las otras variables son las mismas descritas antes en relación con la fórmula (A).

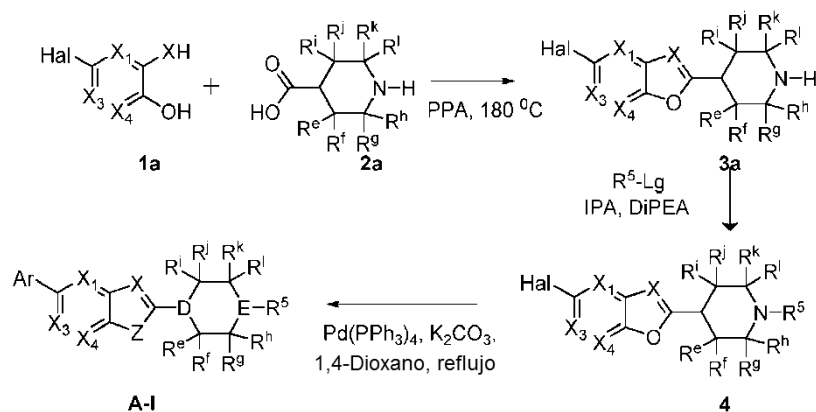
Igualmente, el correspondiente compuesto de fórmula (3) se puede acoplar con un compuesto de fórmula Ar-NH₂ o AR-OH en presencia de base adecuada, tal como carbonato potásico, para dar los compuestos deseados de fórmula (A), en donde L es NH u O, X es N, Z es O u NR y las otras variables son las mismas descritas antes en relación con la fórmula (A).

Ilustración:



5 Esquema 2: Este esquema proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A-I) en donde L_1 y L_2 están ausentes, X es N, Z es O, D es CH, E es N y otras variables tales como R^{e-1} , X_1 , X_3 y X_4 son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A-I).

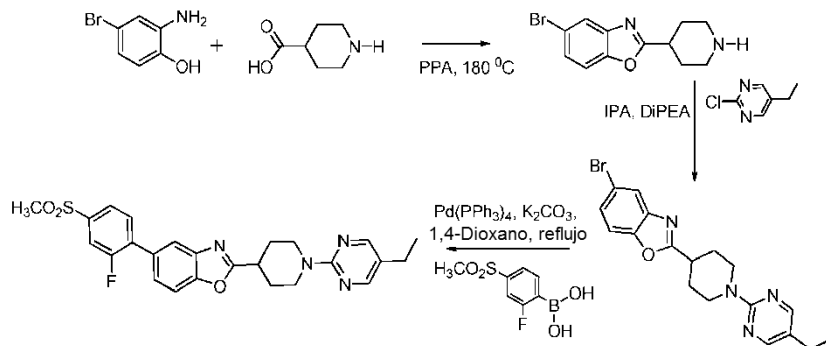
Esquema 2



10 Un compuesto de fórmula (1a) en donde Hal representa halógeno se puede acoplar con un compuesto de fórmula (2a) en presencia de un ácido polifosfórico adecuado a una temperatura suficientemente alta para dar un compuesto de fórmula (3a). El compuesto de fórmula (3a) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula R^5 -Lg (donde Lg representa un grupo saliente) en presencia de una base adecuada tal como diisopropilamina para dar un compuesto de fórmula (4). El compuesto de fórmula (4) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula Ar-B(OH)₂ en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y una base adecuada, tal como carbonato potásico, para dar los compuestos deseados de fórmula (A-I), donde X es N, Z es O, D es CH, E es N y otras variables son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A-I).

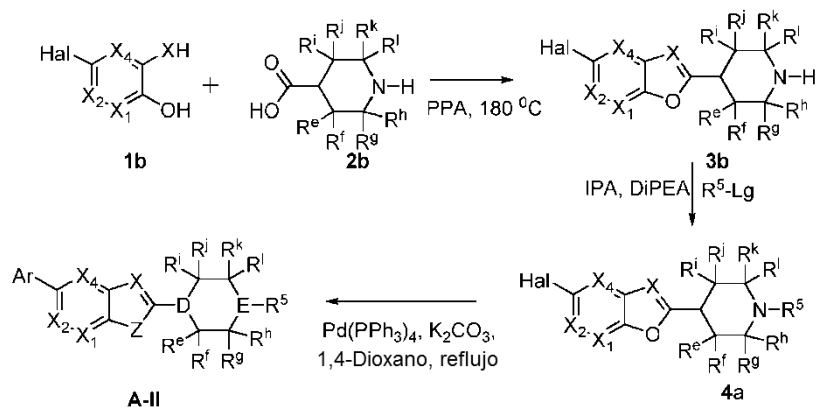
15

20 Ilustración:



25 Esquema 3: Este esquema proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A-II) en donde L_1 y L_2 están ausentes, X es N, Z es O, D es CH, E es N y otras variables tales como R^{e-1} , X_1 , X_2 y X_4 son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A-II)

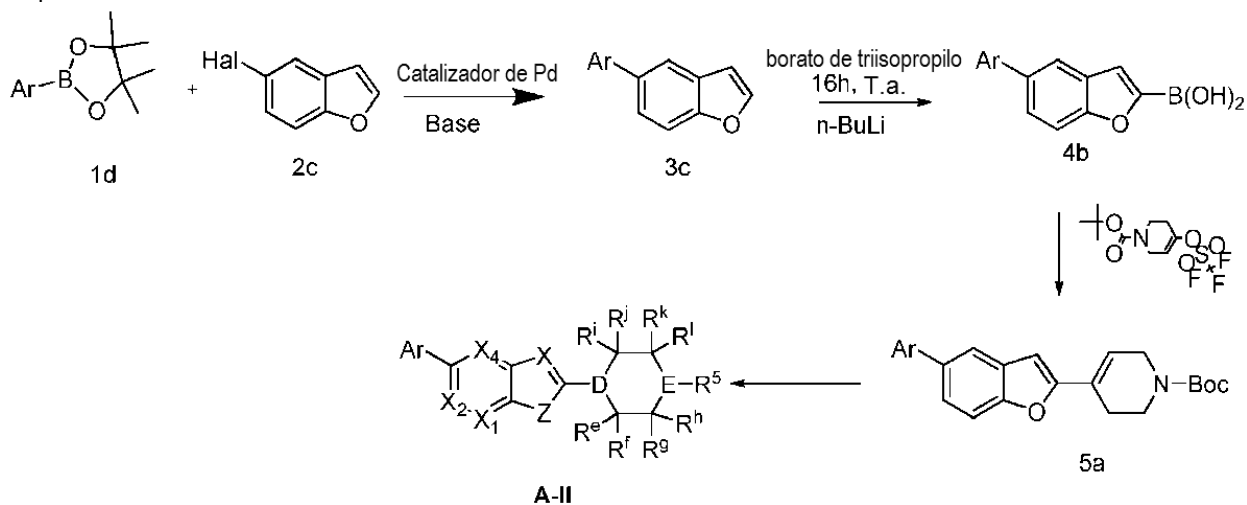
Esquema 3



Un compuesto de fórmula (1b) en donde Hal representa halógeno y Z es NH u O, se puede acoplar con un compuesto de fórmula (2b) en presencia de un ácido polifosfórico adecuado a una temperatura suficientemente alta para dar un compuesto de fórmula (3b). El compuesto de fórmula (3b) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula R⁵-Lg (donde Lg es un grupo saliente) en presencia de una base adecuada tal como diisopropilamina para dar el compuesto de fórmula (4a). El compuesto de fórmula (4a) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula Ar-B(OH)₂ en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, y una base adecuada, tal como carbonato potásico, para dar los compuestos deseados de fórmula (A-II), X es N, Z es O, D es CH, E es N y otras variables son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A-II).

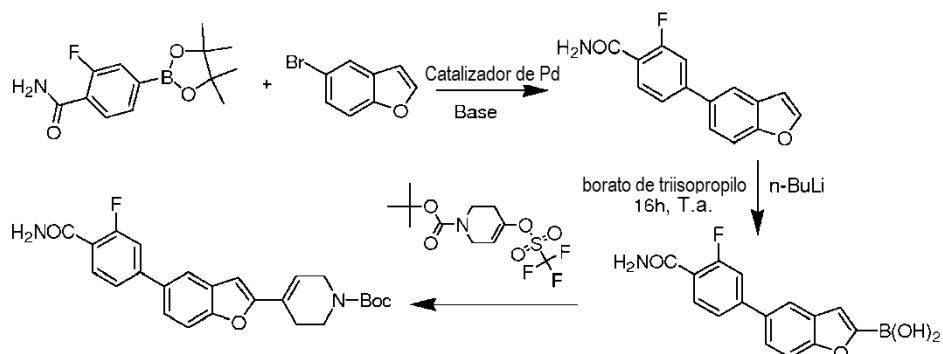
Esquema 3A: Este esquema proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A-II) en donde L₁ y L₂ están ausentes, X es CH, Z es O, D es CH, E es N y otras variables tales como R^{e-1}, X₁, X₂ y X₄ son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A-II).

Esquema 3A



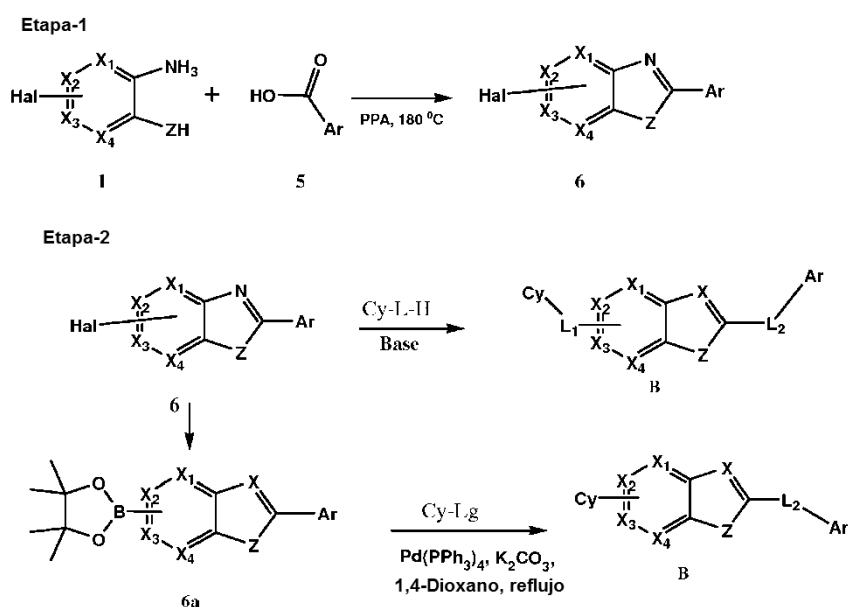
Un compuesto de fórmula (1d) se puede acoplar con un compuesto de fórmula (2c) en presencia de catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, y una base adecuada, tal como carbonato potásico, para dar un compuesto de fórmula (3c). El compuesto de fórmula (3c) después se puede litiar seguido de tratamiento con borato de triisopropilo para dar el compuesto de fórmula (4b). El compuesto de fórmula (4b) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula (4c) para dar un compuesto de fórmula (5a) que después se puede reducir usando agente de reducción adecuado para dar los compuestos deseados de fórmula (A-II) en donde X es C, Z es O, D es CH, E es N y todas las otras variables son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (A-II).

Ilustración:



5 Esquema 4: Este esquema proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (B) en donde L_1 está ausente, es NH u O, X es N, Z es NR u O, L_2 está ausente y otras variables tales como Ar, Cy, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (B).

Esquema 4

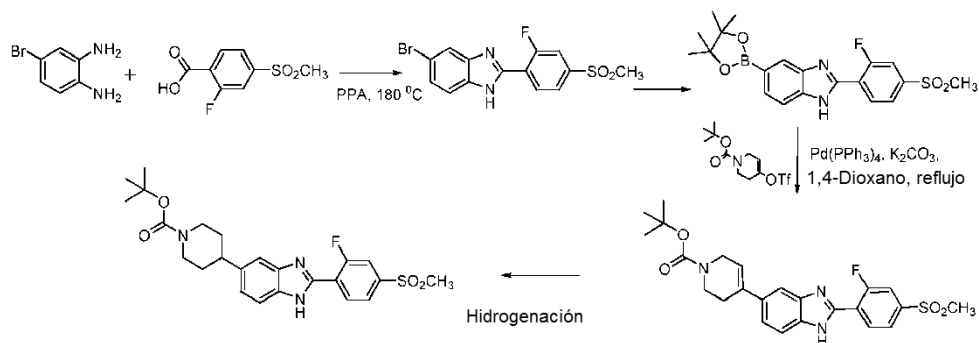


10 Un compuesto de fórmula (1) en donde Hal representa halógeno y Z es NH u O, se puede acoplar con un compuesto de fórmula (5) en presencia de ácido polifosfórico a una temperatura suficientemente alta para dar un compuesto de fórmula (6). El compuesto de fórmula (6) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula $Cy-NH_2$ o $Cy-OH$

15 en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, para dar los compuestos deseados de fórmula (B) en donde L_1 es NH u O, X es N, Z es O o NR y otras variables son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (B). Alternativamente, el compuesto de fórmula (6) se puede convertir en el compuesto de fórmula (6a) usando 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en condiciones de acoplamiento de Suzuki. El compuesto de fórmula (6a) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula $Cy-L_g$ (en donde L_g es un grupo saliente) en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, y una base adecuada,

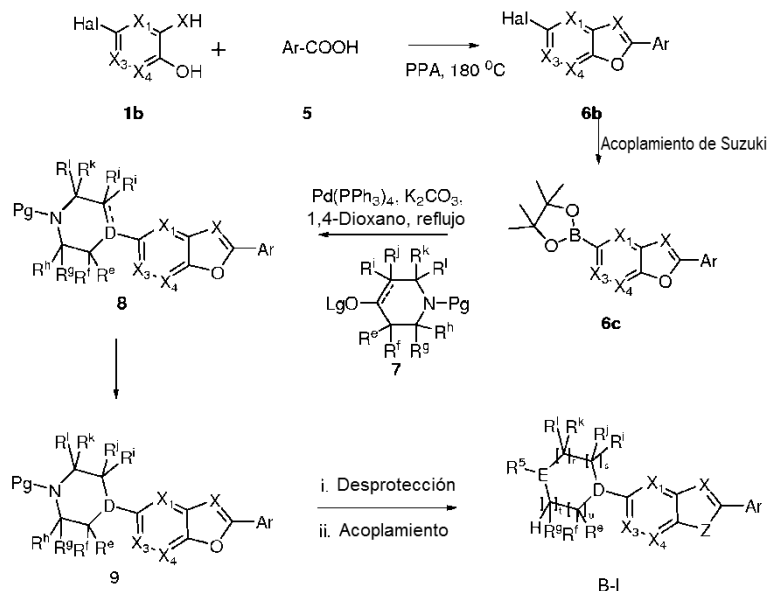
20 tal como carbonato potásico, para dar los compuestos deseados de fórmula (B), es decir, en donde L_1 está ausente, X es N, Z es O o NR y otras variables son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (B).

Ilustración:



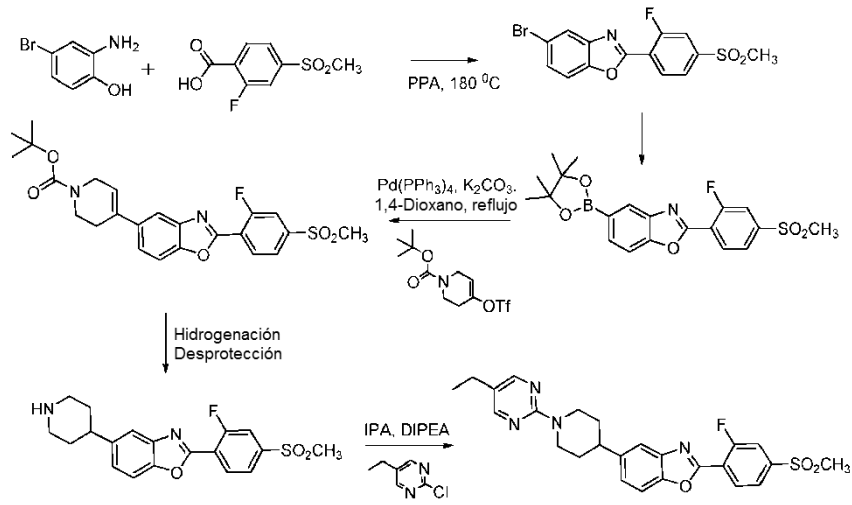
5 Esquema 5: Este esquema proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (B-I) en donde L_1 y L_2 están ausentes, X es N, D es CH, E es N, Z es O y otras variables tales como R^{e-1} , X_1 , X_3 y X_4 son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (B-I).

Esquema 5



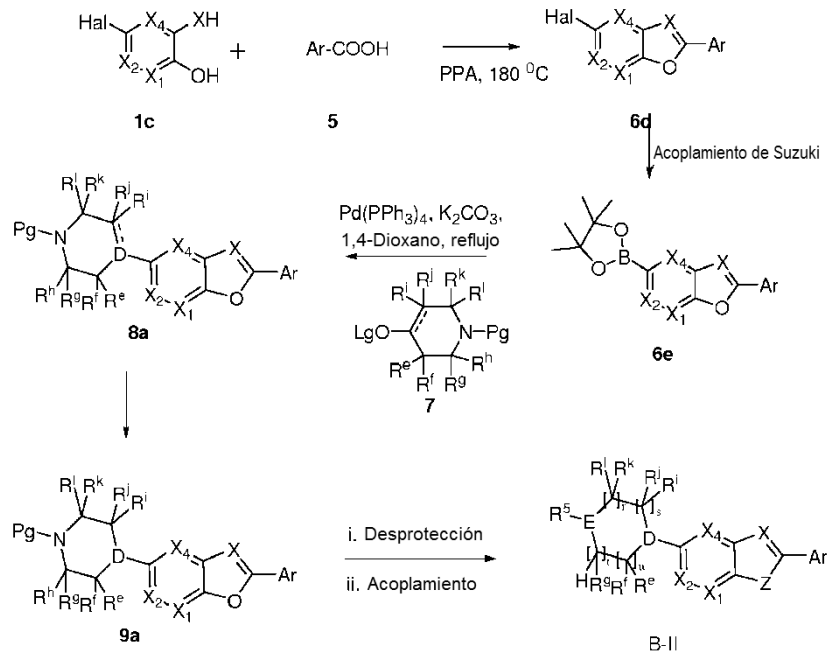
10 Un compuesto de fórmula (1b) en donde Hal representa halógeno se puede acoplar con un compuesto de fórmula
 15 (5) en presencia de ácido polifosfórico a una temperatura suficientemente alta para dar un compuesto de fórmula
 (6b). El compuesto de fórmula (6b) después se puede convertir en un compuesto de fórmula (6c) usando el
 20 acoplamiento de Suzuki. El compuesto de fórmula (6c) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula (7)
 (en donde Pg es un grupo protector) usando tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y una base adecuada, tal como carbonato
 potásico, para proporcionar un compuesto de fórmula (8). El compuesto de fórmula (8) después se puede someter a
 hidrogenación para dar el compuesto de fórmula (9). El compuesto de fórmula (9) después se puede desproteger por
 acoplamiento con un compuesto de fórmula R^5 -Lg en donde Lg es un grupo saliente, para dar los compuestos
 deseados de fórmula (B-I).

Ilustración:



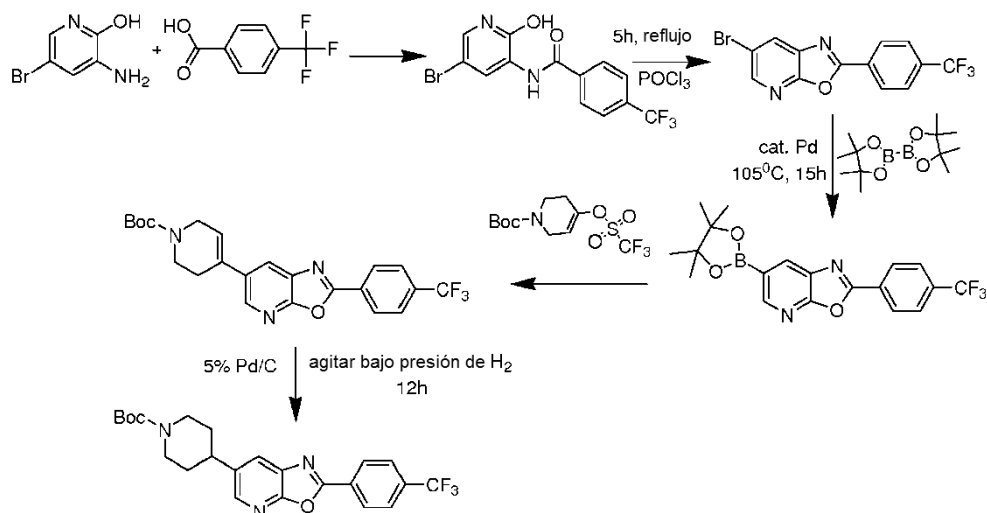
5 Esquema 6: Este esquema proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (B-II) en donde L₁ y L₂ están ausentes, X es N, D es CH, E es N, Z es O y otras variables tales como R^{e-1}, X₁, X₂ y X₄ son las mismas que se han descrito antes en relación con la fórmula (B-II).

Esquema 6



10

Ilustración:



5 Un compuesto de fórmula (1c) en donde Hal representa halógeno se puede acoplar con un compuesto de fórmula (5) en presencia de un ácido polifosfórico adecuado a temperatura suficientemente alta para dar un compuesto de fórmula (6d). El compuesto de fórmula (6d) después se puede convertir en el compuesto de fórmula (6e) usando acoplamiento de Suzuki. El compuesto de fórmula (6e) después se puede acoplar con un compuesto de fórmula (7) usando tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y una base adecuada, tal como carbonato potásico, para proporcionar un compuesto de fórmula (8a). El compuesto de fórmula (8a) después se puede someter a hidrogenación para dar el compuesto de fórmula (9a). El compuesto de fórmula (9a) después se puede desproteger seguido de acoplamiento con un compuesto de fórmula R⁵-Lg en donde Lg es un grupo saliente, para dar los compuestos deseados de fórmula (B-II).

15 Se pueden usar metodologías similares con algunas modificaciones como conocen los expertos en la técnica, para sintetizar compuestos de fórmula (A), (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV), (A-IA), (A-IIA), (A-IIIA), (A-IVA), (A-IB) (A-IIB), (A-IIIB), (A-IVB), (A-V), (B), (B-I), (B-II), (B-III), (B-IV), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIA), (B-IVA), (B-IB) (B-IIB), (B-IIIB), (B-IVB), y (B-V) en donde debe entenderse que todas las variables presentan los grupos descritos antes en relación con la fórmula (A) o (B) usando compuestos intermedios y reactivos adecuados.

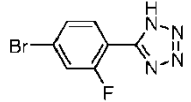
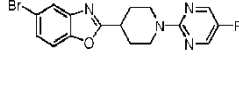
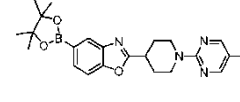
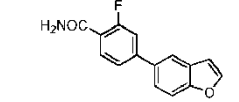
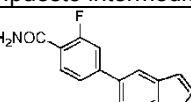
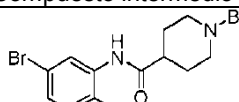
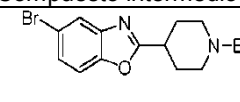
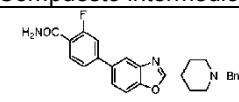
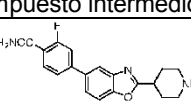
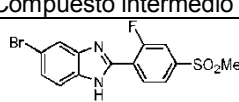
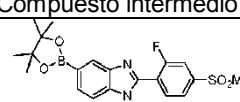
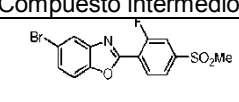
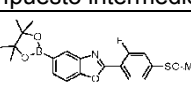
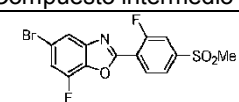
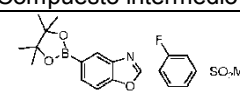
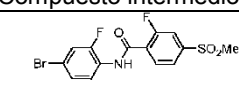
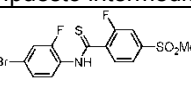
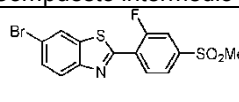
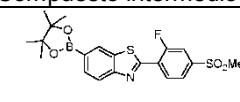
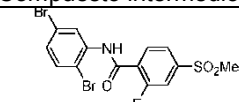
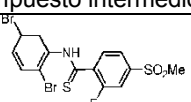
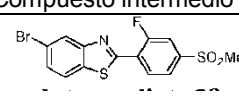
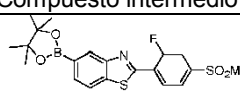
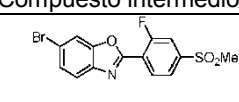
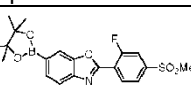
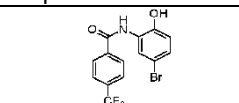
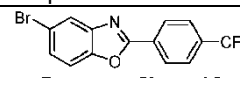
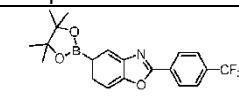
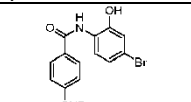
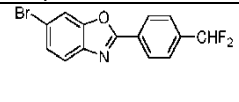
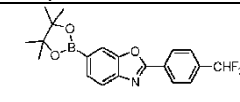
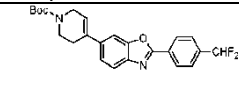
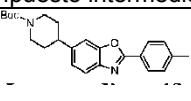
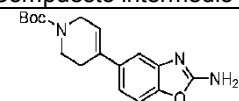
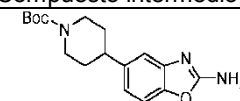
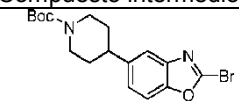
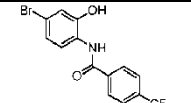
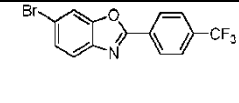
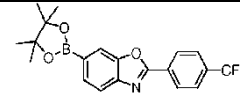
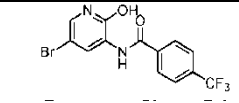
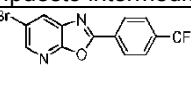
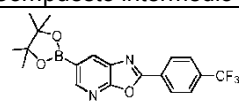
20 Parte experimental

Salvo que se mencione otra cosa, el tratamiento se refiere a la distribución de una mezcla de reacción entre las fases acuosa y orgánica indicado entre paréntesis, separación y secado sobre Na₂SO₄ de la capa orgánica y evaporación del disolvente para dar el residuo. Salvo que se exponga otra cosa, la purificación se refiere a la cromatografía en columna usando gel de sílice como la fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo (ebullición a 60-80°) y acetato de etilo o diclorometano y metanol, de polaridad adecuada, como fase móviles. T. a. en general se refiere a temperatura ambiente (25-28°C)

30 Compuestos intermedios

Tabla 3

Compuesto intermedio 1	Compuesto intermedio 2	Compuesto intermedio 3	Compuesto intermedio 4
Compuesto intermedio 5	compuesto intermedio 6	Compuesto intermedio 7	Compuesto intermedio 8
Compuesto intermedio 9	Compuesto intermedio 10	Compuesto intermedio 11	Compuesto intermedio 12
compuesto intermedio 13	Compuesto intermedio 14	Compuesto intermedio 15	Compuesto intermedio 16

			
Compuesto intermedio 17	Compuesto intermedio 18	Compuesto intermedio 19	Compuesto intermedio 20
			
Compuesto intermedio 21	Compuesto intermedio 22	Compuesto intermedio 23	Compuesto intermedio 24
			
Compuesto intermedio 25	Compuesto intermedio 26	Compuesto intermedio 27	Compuesto intermedio 28
			
Compuesto intermedio 29	Compuesto intermedio 30	Compuesto intermedio 31	Compuesto intermedio 32
			
Compuesto intermedio 33	Compuesto intermedio 34	Compuesto intermedio 35	Compuesto intermedio 36
			
Compuesto intermedio 37	Compuesto intermedio 38	Compuesto intermedio 39	Compuesto intermedio 40
			
Compuesto intermedio 41	Compuesto intermedio 42	Compuesto intermedio 43	Compuesto intermedio 44
			
Compuesto intermedio 45	Compuesto intermedio 46	Compuesto intermedio 47	Compuesto intermedio 48
			
Compuesto intermedio 49	Compuesto intermedio 50	Compuesto intermedio 51	Compuesto intermedio 52
			
Compuesto intermedio 53	Compuesto intermedio 54	Compuesto intermedio 55	Compuesto intermedio 56
			
Compuesto intermedio 57	Compuesto intermedio 58		

Compuesto intermedio 1: La 5-bromo-2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol: 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,43 g, 7,64 mmol) y ácido piperidina-4-carboxílico (0,99 g, 7,64 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (20 g). Esta mezcla se calentó a 190°C durante tres horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua (100 ml). La capa acuosa se hizo básica con pelets de hidróxido sódico a pH 14. El sólido se filtró, se lavó con metanol y se secó para obtener el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido marrón oscuro.

Compuesto intermedio 2: 5-Bromo-2-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol: El compuesto intermedio 1 (500 mg, 1,69 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (264 mg, 1,86 mmol) se disolvieron en propan-2-ol (25 ml). A esta mezcla se añadió *N,N*-diisopropilamina (1,8 ml, 10,1 mmol) y se agitó a 90°C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se separó el propan-2-ol para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se

purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (40:60) como eluyente para dar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

5 Compuesto intermedio 3: 2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: El 1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzeno (900 mg, 3,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,15 g, 4,5 mmol) y acetato potásico (1,13 g, 11,48 mmol) se disolvieron en dioxano (30 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se degasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (85 mg, 0,1 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (20:80) para dar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,97-7,92 (m, 1H), 7,70 (dd, J 1,4, 7,7, 1H), 7,60 (dd, J 1,2, 8,1, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

15 Compuesto intermedio 4: 4-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 1 (200 mg, 0,68 mmol) se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió TEA (0,2 ml, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,2 ml, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, la capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄ y la separación del DCM dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando AcOEt y éter de petróleo (35: 65) como eluyente para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido marrón.

20 Compuesto intermedio 5: 5-Bromo-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol: El 2-amino-4-bromofenol (1,2 g, 5,8 mmol) y el ácido piperidina-4-carboxílico (0,74 g, 5,8 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (30 g). Esta mezcla se calentó a 190°C durante tres horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua (100 ml). La capa acuosa se hizo básica con pelets de hidróxido sódico a pH 9. El tratamiento (AcOEt/H₂O) seguido de la separación del AcOEt dieron el compuesto del título (0,8 g) en forma de un sólido amarillo pálido gomoso.

25 Compuesto intermedio 6: 5-Bromo-2-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 5 (800 mg, 2,85 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (447 mg, 3,14 mmol) se disolvieron en propan-2-ol (25 ml). A esta mezcla se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,1 ml, 17,12 mmol) y se agitó a 90°C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se separó el propan-2-ol para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (8:92) como eluyente para dar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,19 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,41 (dd, J 1,6, 8,6, 1H), 7,35 (d, J 8,6, 1H), 4,72 (d, J 13,6, 2H), 3,27-3,11 (m, 3H), 2,47 (c, J 7,6, 2H), 2,21 (dd, J 2,6, 13,1, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,19 (t, J 7,6, 3H).

30 Compuesto intermedio 7: 4-(5-Bromobenzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 5 (500 mg, 1,78 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió TEA (180 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (388 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, la capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄ y la separación del DCM dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando AcOEt y éter de petróleo (8: 92) como eluyente para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido blanquecino.

35 Compuesto intermedio 8: 4-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 7 (1,8 g, 6,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,2 g, 8,6 mmol) y acetato potásico (2,1 g, 21,8 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se degasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (210 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (10:90) como eluyente para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido marrón.

40 Compuesto intermedio 9: 6-Bromo-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol: El 2-amino-5-bromofenol (1,3 g, 6,9 mmol) y ácido isonipecótico (893 mg, 6,91 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (39 g). Esta mezcla se calentó a 190°C durante 3 h. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se hizo básica con disolución acuosa de NaOH al 10% a pH 8. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de la separación de EtOAc dieron el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido negro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

45 Compuesto intermedio 10: 4-(6-bromobenzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 9 (500 mg, 1,77 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), se enfrió a 0°C y se añadió TEA (0,25 ml, 1,77 mmol). A esta mezcla se añadió (Boc)₂O (0,4 ml, 1,77 mmol) y se agitó a t.a. durante 3 h. En esta etapa, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (7,5%) como eluyente para obtener el compuesto del título (500 mg). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,65 (d, J 1,6, 1H), 7,53 (d, J 8,4, 1H), 7,43 (dd, J 1,7, 8,4, 1H), 4,13 (d, J 9,9, 2H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,97 (t, J 12,6, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

60

65

Compuesto intermedio 11: 5-bromo-7-fluoro-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol: El 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (1,7 g, 8,24 mmol) y ácido isonipecótico (1,06 g, 8,24 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (28 g). Esta mezcla se calentó a 195°C durante 3 h. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se hizo básica con disolución acuosa de NaOH a pH 14. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido marrón.

Compuesto intermedio 12: 4-(5-bromo-7-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto intermedio 11 (1,3 g, 4,36 mmol) se disolvió en DCM (40 ml), se enfrió a 0°C y se añadió TEA (1,2 ml, 8,72 mmol). A esta mezcla se añadió (Boc)₂O (950 mg, 4,36 mmol) y se agitó a t.a. durante 3 h. En esta etapa la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (10:90) como eluyente para obtener el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido marrón ladrillo.

Compuesto intermedio 13: 4-(5-Bromobenzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo: El compuesto intermedio 5 (980 mg, 3,31 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió TEA (0,45 ml, 3,31 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió cloroformiato de isopropilo (2,7 ml, 6,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a t.a. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de la purificación en columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando EtOAc y éter de petróleo (15:85) como eluyente dio el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido rojo pálido.

Compuesto intermedio 14: 4-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo: El compuesto intermedio 7 (0,35 g, 0,95 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,31 g, 1,23 mmol) y acetato potásico (0,3 g, 3,14 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (31 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (20:80) como eluyente para dar el compuesto del título (0,3 g) en forma de un sólido rojo pálido.

Compuesto intermedio 15: 4-(6-Bromobenzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo: El compuesto intermedio 9 (1,3 g, 4,4 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió TEA (1,22 ml, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió cloroformiato de isopropilo (2,6 ml, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a t.a. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (15: 85) como eluyente dio el compuesto del título (510 mg) en forma de un líquido marrón viscoso.

Compuesto intermedio 16: 4-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo: El compuesto intermedio 15 (0,51 g, 1,4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,45 g, 1,8 mmol) y acetato potásico (0,4 g, 4,2 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (45 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (15:85) como eluyente para dar el compuesto del título (0,36 g) en forma de un líquido marrón viscoso.

Compuesto intermedio 17: 5-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1H-tetrazol: Al 2-fluoro-4-bromobenzonitrilo (300 mg, 1,5 mmol) disuelto en EtOH, se añadió azida sódica (320 mg, 4,9 mmol), cloruro de zinc (240 mg, 1,8 mmol). Esta mezcla se agitó a reflujo durante 38 h. El tratamiento (EtOAc/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se lavó con éter de petróleo para obtener el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7,89-7,79 (m, 1H), 7,59 (dd, J 1,6, 10,04, 1H), 7,45 (dd, J 1,8, 8,3, 1H).

Compuesto intermedio 18: 5-Bromo-2-[1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol:

El compuesto intermedio 5 (1 g, 3,4 mmol) y 2-cloro-5-fluoropirimidina se disolvieron en isopropanol (20 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml). Esta mezcla se agitó a 90°C durante 90 min. El isopropanol se separó en rotavapor para obtener un residuo. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (7:93) como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido rosa.

Compuesto intermedio 19: 2-[1-(5-Fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 18 (0,28 g, 1,74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,24 g, 1,0 mmol) y acetato potásico (0,22 g, 2,2 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (24 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice

de nº de malla 60-120 usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (8:92) como eluyente para dar el compuesto del título (0,15 g) en forma de un sólido rosa.

5 Compuesto intermedio 20: 4-(Benzofuran-5-il)-2-fluorobenzamida: Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el compuesto del título (200 mg) a partir de 5-bromobenzofurano (200 mg, 1 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (320 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,05 (d, J 2,2, 2H), 8,02 (s a, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,01 (d, J 1,9, 1H).

10 Compuesto intermedio 21: Ácido 5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzofuran-2-ilborónico: El compuesto intermedio 20 (100 mg, 0,4 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y esta mezcla se enfrió a -78°C en atmósfera de N₂. Se añadió *n*-BuLi (0,5 ml, 1,3 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 2 h. Después de esto se añadió borato de triisopropilo (88 mg, 0,47 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a t.a. La masa de reacción se inactivó con HCl 2 N y se trató (EtOAc/H₂O) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un compuesto bruto. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 Compuesto intermedio 22: 1-Bencil-N-(5-bromo-2-hidroxifenil)piperidina-4-carboxamida: El ácido 1-bencilpiperidina-4-carboxílico (29 g, 0,13 mol) disuelto en DCM (300 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (17,3 ml, 0,2 mol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 2 h. Después de 2 h, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 1-bencilpiperidina-4-carbonilo de forma cuantitativa. El 2-amino-4-bromofenol (23 g, 0,12 mol) se disolvió en DCM y se añadió piridina (11,5 g, 0,15 mol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 1-bencilpiperidina-4-carbonilo (29 g, 0,12 mol) en DCM (100 ml). Después de continuar agitando a t.a. durante 2 h, el DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto del título (47,6 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

30 Compuesto intermedio 23: 2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-bromobenzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 22 (47,6 g, 0,122 mol) se disolvió en xileno (500 ml) y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (46 g, 0,24 mol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 20 h con un condensador Dean-stark. Se separó el xileno y el pH del residuo se ajustó a 9 usando disolución acuosa de NaHCO₃. El tratamiento (EtOAc/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por columna en gel de sílice de nº de malla 60-120 usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (10:90) como eluyente para dar el compuesto del título (11 g) en forma de sólido marrón.

35 Compuesto intermedio 24: 4-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fluorobenzamida: Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (4,8 g) a partir del compuesto intermedio 23 (6 g, 16,2 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (4,7 g, 17,8 mmol) en forma de un sólido marrón.

40 Compuesto intermedio 25: 2-Fluoro-4-(2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida: El compuesto intermedio 24 (100 mg, 0,23 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió Pd/C (100 mg). Esta mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 4,2 kg/cm² (60 Psi) en un autoclave durante 16. Después de 16 h, la masa de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con MeOH. El MeOH se separó en el rotavapor para obtener el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido blanquecino.

45 Compuesto intermedio 26: 5-Bromo-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-benzo[d]imidazol: La 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,75 g, 9,39 mmol) y el ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (2 g, 9,39 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (70 g). Esta mezcla se calentó a 195°C durante tres horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua helada (100 ml). La capa acuosa se hizo básica con pelets de hidróxido sódico a pH 9. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de separación del EtOAc dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en el sistema CombiFlash con una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (33:67) para obtener el compuesto del título (1,5 g) en forma de un sólido blanquecino.

55 Compuesto intermedio 27: 2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol: El compuesto intermedio 26 (1,5 g, 4,1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,34 g, 5,3 mmol) y acetato potásico (1,32 g, 13,5 mmol) se disolvieron en dioxano (60 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (133 mg, 0,16 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (33:67) para dar el compuesto del título (880 mg) en forma de un sólido blanquecino.

60 Compuesto intermedio 28: 5-Bromo-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol: El 2-amino-4-bromofenol (1,77 g, 9,4 mmol) y el ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (2 g, 9,4 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (60 g). Esta mezcla se calentó a 195°C durante tres horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua helada (100 ml). La capa acuosa se hizo básica con pelets de hidróxido sódico a pH 9. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de evaporación del EtOAc dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en el sistema

65

CombiFlash con una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (33:67) para obtener el compuesto del título (2,8 g) en forma de un sólido blanquecino.

5 Compuesto intermedio 29: 2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 28 (2,8 g, 7,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,5 g, 9,9 mmol) y acetato potásico (2,46 g, 25,08 mmol) se disolvieron en dioxano (150 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (248 mg, 0,3 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (33:67) para dar el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido blanquecino.

15 Compuesto intermedio 30: 5-Bromo-7-fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol: El 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (2,6 g, 9,7 mmol) y ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (2,1 g, 9,7 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (63,5 g). Esta mezcla se calentó a 195°C durante tres horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua helada (100 ml). La capa acuosa se hizo básica con pelets de hidróxido sódico a pH 9. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de evaporación del EtOAc dio el compuesto bruto. El compuesto bruto (3,1 g) se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 Compuesto intermedio 31: 7-Fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 30 (1,5 g, 3,87 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,28 g, 5 mmol) y acetato potásico (1,25 g, 12,8 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (126 mg, 0,15 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (18:82) como eluyente para dar el compuesto del título (620 mg) en forma de un sólido blanquecino.

30 Compuesto intermedio 32: *N*-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzamida: El ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (2 g, 9,2 mmol) disuelto en DCM (10 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (1,2 ml, 13,8 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoilo de forma cuantitativa. Se disolvió 4-bromo-2-fluoroanilina (1,4 g, 7,37 mmol) en DCM y se añadió piridina (0,7 g, 8,84 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoilo (2,08 g, 8,84 mmol). Después de continuar agitando a t.a. durante 35 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y el DCM se separó en el rotavapor para obtener el sólido. El sólido se trató con mezcla de Et₂O y éter de petróleo (4:1) para obtener el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido marrón.

40 Compuesto intermedio 33: *N*-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzotioamida: El compuesto intermedio 32 (1 g, 2,56 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml) y se añadió P₂S₅ (0,57 g, 2,56 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El tolueno se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de nº de malla 60-120 usando EtOAc y éter de petróleo (20:80) como eluyente para dar el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,02 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,69 (dd, J 1,6, 8,1, 1H), 7,63 (dd, J 1,6, 9, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 3,02 (s, 3H).

50 Compuesto intermedio 34: 6-Bromo-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol: El compuesto intermedio 33 (600 mg, 1,47 mmol) se disolvió en DMF (7 ml) y se añadió Na₂CO₃ (156 mg, 1,47 mmol). Esta mezcla se agitó a 110°C durante 17 h. El tratamiento (EtOAc/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituró con éter de petróleo y se secó para obtener el compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,71-8,65 (m, 1H), 8,13 (d, J 1,9, 1H), 8,01 (d, J 8,7, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,66 (dd, J 1,9, 8,7, 1H), 3,12 (s, 3H).

55 Compuesto intermedio 35: 2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol: El compuesto intermedio 34 (360 mg, 0,94 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (300 mg, 1,2 mmol) y acetato potásico (300 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (30 mg, 0,04 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (12:88) como eluyente para dar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,74-8,69 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, J 8,2, 1H), 7,97 (dd, J 1, 8,2, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

65 Compuesto intermedio 36: *N*-(2,5-Dibromofenil)-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzamida: El ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (1 g, 4,6 mmol) se disolvió en DCM (15 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (0,6

ml, 6,9 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoilo de forma cuantitativa. Se disolvió 2,5-dibromoanilina (0,9 g, 3,59 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió piridina (0,34 g, 4,30 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoilo (1,01 g, 3,59 mmol). Después de continuar agitando a t.a. durante 15 min, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y el DCM se separó en el rotavapor para obtener el sólido. El sólido se trató con mezcla de Et₂O y éter de petróleo (4:1) para obtener el compuesto del título (1,6 g) en forma de un sólido marrón. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,34 (s, 1H), 8,34-7,99 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,68 (d, J 8,6, 1H), 7,43 (dd, J 2,4, 8,6, 1H), 3,33 (s, 3H).

Compuesto intermedio 37: *N*-(2,5-Dibromofenil)-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzotioamida: El compuesto intermedio 36 (1,5 g, 3,34 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadió P₂S₅ (0,74 g, 3,34 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El tolueno se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de nº de malla 60-120 usando EtOAc y éter de petróleo (20:80) como eluyente para dar el compuesto del título (480 mg) en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,26 (s, 1H), 7,94-7,83 (m, 3H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,55 (dd, J 2,3, 8,6, 1H), 3,32 (s, 3H).

Compuesto intermedio 38: 5-Bromo-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol: El compuesto intermedio 37 (0,48 g, 1,03 mmol) se disolvió en *N*-metilpirrolidinona (0,97 ml) y se añadió NaH (52 mg, 2,2 mmol). Esta mezcla se agitó a 140°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua para obtener el sólido. El sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en cromatografía en columna usando gel de sílice de nº de malla 60-120 y DCM como eluyente, para dar el compuesto del título (260 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,71-8,66 (m, 1H), 8,32 (d, J 1,7, 1H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,59 (dd, J 1,8, 8,6, 1H), 3,13 (s, 3H).

Compuesto intermedio 39: 2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol: El compuesto intermedio 38 (360 mg, 0,94 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (220 mg, 0,88 mmol) y acetato potásico (220 mg, 2,2 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (12:88) como eluyente para dar el compuesto del título (230 mg) en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,73-8,67 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d, J 8, 1H), 7,90-7,81 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,39 (s, 12 H).

Compuesto intermedio 40: 6-Bromo-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol: El 2-amino-5-bromofenol (1,72 g, 9,2 mmol) y el ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (2 g, 9,2 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (30 g). Esta mezcla se calentó a 195°C durante tres horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua helada (100 ml). La capa acuosa se hizo básica con pelets de hidróxido sódico a pH 9. El sólido formado se filtró y se secó para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:3) como eluyente para dar el compuesto del título (450 mg) en forma de un sólido marrón oscuro.

Compuesto intermedio 41: 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 40 (1,5 g, 4,1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,35 g, 5,29 mmol) y acetato potásico (1,32 g, 13,45 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (133 mg, 0,16 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (1:3) como eluyente para dar el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido rosa.

Compuesto intermedio 42: *N*-(5-Bromo-2-hidroxifenil)-4-(trifluorometil)benzamida: El ácido 4-(trifluorometil)benzoico (1 g, 5,3 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (0,7 ml, 7,9 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo de forma cuantitativa. Se disolvió 2-amino-4-bromofenol (0,8 g, 4,25 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió piridina (0,4 ml, 5,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (1,06 g, 5,1 mmol). Después de continuar agitando a t.a. durante 15 min, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y el DCM se separó en el rotavapor para obtener el sólido. El sólido se trató con mezcla de Et₂O y éter de petróleo (4:1) para obtener el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido marrón. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,15 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,13 (d, J 8,1, 2H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,20 (dd, J 2,5, 8,6, 1H), 6,88 (d, J 8,6, 1H).

- Compuesto intermedio 43: 5-bromo-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 42 (1 g, 2,77 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano y se añadió oxocloruro de fósforo (0,76 ml, 8,3 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El 1,4-dioxano se separó en el rotavapor para obtener un residuo. El residuo se lavó con agua para obtener un sólido. El sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (630 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,35 (d, J 8,2, 2H), 7,93 (d, J 1,5, 1H), 7,79 (d, J 8,3, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H).
- Compuesto intermedio 44: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 43 (630 mg, 1,84 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (600 mg, 2,4 mmol) y acetato potásico (590 mg, 6,1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (60 mg, 0,08 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (8:92) como eluyente para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,38 (d, J 8,1, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (dd, J 1, 7,9, 1H), 7,78 (d, J 8,3, 2H), 7,59 (d, J 8,6, 1H), 1,38 (s, 12H).
- Compuesto intermedio 45: *N*-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-4-(difluorometil)benzamida: El ácido 4-(difluorometil)benzoico (0,7 g, 4 mmol) disuelto en DCM (20 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (0,8 g, 6,1 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 4-(difluorometil)benzoilo de forma cuantitativa. Se disolvió 2-amino-5-bromofenol (0,64 g, 3,4 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió piridina (0,32 ml, 4,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 4-(difluorometil)benzoilo (0,77 g, 4,1 mmol). Después de continuar agitando a t.a. durante 15 min, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y el DCM se separó en el rotavapor para obtener el sólido. El sólido se trató con mezcla de Et₂O y éter de petróleo (4:1) para obtener el compuesto del título (0,5 g) en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,27 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,07 (d, J 8,2, 2H), 7,71 (d, J 8,2, 2H), 7,61 (d, J 8,5, 1H), 7,12 (t, J 55,7, 1H), 7,07 (d, J 2,2, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H).
- Compuesto intermedio 46: 6-Bromo-2-[4-(difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol: La *N*-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-4-(difluorometil)benzamida (0,5 g, 1,5 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió oxocloruro de fósforo (0,4 ml, 4,4 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El 1,4-dioxano se separó en el rotavapor para obtener un residuo. El residuo se lavó con agua para obtener un sólido. El sólido se purificó por columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (130 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (d, J 8,4, 2H), 7,74 (d, J 1,7, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,46 (dd, J 1,8, 8,4, 1H), 6,68 (t, J 56,2, 1H).
- Compuesto intermedio 47: 2-[4-(Difluorometil)fenil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 46 (130 mg, 0,4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (130 mg, 0,52 mmol) y acetato potásico (110 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (15 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 4 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (8:92) como eluyente para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido amarillo.
- Compuesto intermedio 48: 4-{2-[4-(difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Siguiendo el procedimiento general 2, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 47 (0,1 g, 0,27 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (89 mg, 0,27 mmol) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,34 (d, J 8,4, 2H), 7,72 (d, J 8,4, 1H), 7,67 (d, J 8,2, 2H), 7,58 (d, J 1,4, 1H), 7,43 (dd, J 1,6, 8,4, 1H), 6,72 (t, J 56,2, 1H), 6,12 (s a, 1H), 4,12 (d, J 2,7, 2H), 3,68 (t, J 5,6, 2H), 2,60 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H).
- Compuesto intermedio 49: 4-(2-*p*-tolilbenzo[d]oxazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 48 (45 mg, 0,14 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió Pd/C (5%) (100 mg). Esta mezcla se agitó con presión de hidrógeno de 4,2 kg/cm² (60 Psi) durante 15 h en un autoclave. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la Celite se lavó con MeOH. Las capas de MeOH combinadas se separaron en el rotavapor para obtener un residuo. El residuo se trituró para obtener el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido blanquecino. MS (m/z): 393,2 [M+H]⁺.
- Compuesto intermedio 50: 4-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: La 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amina (824 mg, 3,9 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,8 g, 5,8 mmol), fluoruro potásico (674 mg, 11,61 mmol) se disolvieron en DMF en atmósfera de N₂. Esta mezcla se purgó con N₂ durante 30 min. Se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (252 mg, 0,3 mmol) a la mezcla anterior y se purgó de nuevo con N₂ durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación en columna en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:1) como eluyente dieron el compuesto del título (550 mg) en forma de un

sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,38-7,36 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,02 (d, J 7,9, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Compuesto intermedio 51: 4-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 50 (550 mg, 0,14 mmol) se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió Pd/C (5%) (700 mg). Esta mezcla se agitó con una presión de hidrógeno de 5,6 kg/cm² (80 psi) durante 12 h en un autoclave. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la Celite se lavó con MeOH. El MeOH se separó en el rotavapor para obtener un residuo. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido blanquecino.

Compuesto intermedio 52: 4-(2-bromobenzo[d]oxazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto intermedio 51 (400 mg, 1,3 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió CuBr₂ (563 mg, 2,5 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió nitrito de *tert*-butilo (259 mg, 2,5 mmol) a la mezcla anterior durante 5 min y se agitó a 45°C durante 2 h. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:3) como eluyente dieron el compuesto del título (130 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (s a, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,85 (t, J 11,3, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 11H).

Compuesto intermedio 53: *N*-(4-bromo-2-hidroxifenil)-4-(trifluorometil)benzamida: El ácido 4-(trifluorometil)benzoico (0,8 g, 4,2 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (0,8 g, 6,1 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo de forma cuantitativa. El 2-amino-5-bromofenol (0,71 g, 3,8 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió piridina (0,32 ml, 4,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0,88 g, 4,2 mmol). Después de continuar agitando a t.a. durante 15 min, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y el DCM se separó en el rotavapor para obtener un sólido. El sólido se trató con mezcla de Et₂O y éter de petróleo (4:1) para obtener el compuesto del título (0,6 g) en forma de un sólido amarillo.

Compuesto intermedio 54: 6-bromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 53 (940 mg, 2,6 mmol) se disolvió en xileno (25 ml) y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (991 mg, 5,22 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo a 160°C durante 12 h con un condensador Dean-stark. El xileno se separó de la mezcla de reacción y el residuo se hizo básico con disolución acuosa de NaHCO₃ (30 ml). El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación con el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (5:95) como eluyente dieron el compuesto del título (650 mg) en forma de un sólido blanquecino.

Compuesto intermedio 55: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol: El compuesto intermedio 54 (630 mg, 1,84 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (600 mg, 2,4 mmol) y acetato potásico (590 mg, 3,3 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (30 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (60 mg, 0,074 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 17 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (20:80) como eluyente para dar el compuesto del título (420 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,39 (d, J 8,1, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (dd, J 0,8, 8, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 1,38 (s, 12 H).

Compuesto intermedio 56: *N*-(5-bromo-2-hidropiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida: El ácido 4-(trifluorometil)benzoico (2,45 g, 12,9 mmol) se disolvió en DCM (30 ml), se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (3,4 ml, 38,6 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de DMF a esta mezcla y se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló dos veces con DCM para obtener el cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo de forma cuantitativa. Se disolvió 2-hidroxi-3-amino-5-bromopiridina (2,4 g, 11,1 mmol) en DCM (15 ml) y se añadió piridina (1,74 g, 22 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (2,4 g, 13,3 mmol). Después de continuar agitando a t.a. durante 30 min, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en columna usando gel de sílice de n° de malla 60-120 y una mezcla con gradiente de MeOH y DCM (2:98) como eluyente para dar el compuesto del título (2,1 g) en forma de un sólido marrón. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,43 (s a, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,37 (d, J 2,6, 1H), 8,09 (d, J 8,2, 2H), 7,91 (d, J 8,2, 2H), 7,48 (d, J 2,6, 1H).

Compuesto intermedio 57: 6-bromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[5,4-*b*]piridina: El compuesto intermedio 56 (2,1 g, 5,4 mmol) se disolvió en dioxano (30 ml) y se añadió POCl₃ (1,5 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de 5 h, el dioxano se separó en el rotavapor para obtener un residuo. El tratamiento (EtOAc/H₂O) del residuo dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando DCM como eluyente para dar el compuesto del título (1,2 g). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,46 (d, J 2,1, 1H), 8,41 (d, J 8,2, 2H), 8,24 (d, J 2,1, 1H), 7,83 (d, J 8,2, 2H).

Compuesto intermedio 58: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[5,4-b]piridina: El compuesto intermedio 57 (1,2 g, 3,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (973 mg, 3,8 mmol) y acetato potásico (1,03 g, 10,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (113 mg, 0,14 mmol). Esta mezcla se agitó a 105°C durante 15 h. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de AcOEt y éter de petróleo (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,77 (d, J 1,5, 1H), 8,46 (d, J 1,5, 1H), 8,41 (d, J 8,1, 2H), 7,80 (d, J 8,1, 2H), 1,38 (s, 12 H).

10 Procedimiento general 1 par el acoplamiento de Suzuki:

Se disolvió bromuro de arilo (1 eq) en dioxano y agua (5:1) y se añadió ácido arilborónico (1,3 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,08 eq) y Na₂CO₃ (3,3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 30 min y se calentó a reflujo hasta que habían desaparecido ambos materiales de partida. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

15 Procedimiento general 2 para el acoplamiento de Suzuki:

20 Se disolvieron bromuro de alilo (1 eq), ácido arilborónico (1 eq), carbonato sódico (3 eq) en DMF y agua (4:1) y se desgasificó con N₂ durante 15 min. A esta mezcla se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (0,08 eq) y se desgasificó de nuevo con N₂ durante 15 min. Esta mezcla se irradió en el microondas durante 105 min, a 80°C. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

25 Procedimiento general 3 para el acoplamiento de Suzuki:

Igual que el procedimiento general 2, excepto que se usó KF en lugar de Na₂CO₃.

Procedimiento general 4 para el acoplamiento de Suzuki:

30 Igual que el procedimiento general 2 excepto que se usó dioxano en lugar de DMF.

Ejemplo 1

35 2-[1-(5-Etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-benzo[d]imidazol

40 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (25 mg) a partir del compuesto intermedio 2 (80 mg, 0,199 mmol) y el compuesto intermedio 3 (79 mg, 0,26 mmol) en forma de un sólido amarillo. P.F.: 186,5-190°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,41 (d, J 4, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,79-7,50 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 4,66 (d, J 13,1, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (t, J 8,3, 1H), 3,09 (t, J 11,7, 2H), 2,43 (c, J 7,73, 2H), 2,06 (d, J 12,5, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,13 (t, J 7,5, 3H).

Ejemplo 2

45 4-{5-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl) fenil]-1H-benzo[d]imidazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (40 mg) a partir del compuesto intermedio 4 (100 mg, 0,25 mmol) y el compuesto intermedio 3 (98 mg, 0,33 mmol), en forma de un sólido amarillo. P.F.: 88-92°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,39 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 4,01 (d, J 12,5, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,00 (d, J 11,8, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 3

55 2-[1-(5-Etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil] benzo[d]oxazol

60 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (30 mg) a partir del compuesto intermedio 6 (80 mg, 0,21 mmol) y el compuesto intermedio 3 (80 mg, 0,27 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 247-250°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,66 (t, J 7,5, 1H), 7,59 (d, J 8,4, 1H), 7,50 (d, J 8,5, 1H), 4,75 (d, J 13,4, 2H), 3,35-3,15 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,47 (c, J 7,6, 2H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,20 (t, J 7,6, 3H).

Ejemplo 4

65 4-{5-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (40 mg) a partir del compuesto intermedio 7 (150 mg, 0,4 mmol) y el compuesto intermedio 3 (154 mg, 0,51 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 144-147°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J 8, 1H), 7,77 (dd, J 1,4, 9,4, 1H), 7,67 (t, J 7,5, 1H), 7,59 (d, J 8,4, 1H), 7,50 (d, J 8,5, 1H), 4,15 (d, J 7,7, 2H), 3,22-3,10 (m, 4H), 3,00 (t, J 11,3, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 5

4-{5-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

El 4-{5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,17 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro sódico (9 mg, 0,342 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta mezcla se añadió yoduro de metilo (48 mg, 0,342 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo y se realizó el tratamiento (EtOAc/H₂O). El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de nº de malla 60-120 usando EtOAc: éter de petróleo (3:1) como eluyente para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido naranja. P.F.: 85-88°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,85-7,75 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 6

4-{6-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (21 mg) a partir del compuesto intermedio 10 (100 mg, 0,26 mmol) y el compuesto intermedio 3 (102 mg, 0,34 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 174-178,3°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,85-7,75 (m, 3H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,50 (d, J 8,2, 1H), 4,15 (d, J 12,4, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 3,0 (t, J 12,5, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 7

4-{5-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El 4-{5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,42 mmol) se disolvió en DCM y se añadió ácido trifluoroacético (0,75 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (190 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (190 mg, 0,39 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió TEA (0,43 ml, 3,12 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (0,095 g, 0,78 mmol). Después de 1 h, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La separación del DCM dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (35:65) como eluyente para dar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. P.F.: 96,5-101,2°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, J 1,7, 8, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,67 (t, J 7,5, 1H), 7,59 (d, J 8,4, 1H), 7,50 (d, J 8,5, 1H), 4,94 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,19 (d, J 10,9, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (t, J 10,9, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,26 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 8

4-{7-Fluoro-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (50 mg) a partir del compuesto intermedio 12 (200 mg, 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 3 (151 mg, 0,50 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 155,3-158,4°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,82 (dd, J 1,8, 8,1, 1H), 7,78 (dd, J 1,7, 9,4, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,29 (td, 1,3, 10,6, 1H), 4,16 (d, J 11,2, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (t, J 13,3, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 9

4-{5-(4-Cianofenil)benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (45 mg) a partir del compuesto intermedio 7 (140 mg, 0,37 mmol) y ácido 4-cianofenilborónico (53 mg, 0,37 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 137,3-141,2°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (d, 1,4, 1H), 7,74 (dd, J 1,8, 8,5, 2H), 7,69 (dd, J 1,8, 8,5, 2H), 7,58 (d, J 8,5, 1H), 7,53 (dd, J 1,8, 8,5, 2H), 4,15 (d, J 10,4, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,00 (t, J 11,2, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 10

4-{5-[3-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

5 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (30 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (100 mg, 0,23 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-1-(metilsulfonyl)benzeneo (70 mg, 0,37 mmol) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 174,3-177,5°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,03 (t, J 7,9, 1H), 7,88 (d, J 1,6, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,46 (dd, J 1,6, 11,1, 1H), 4,15 (d, J 11,2, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,00 (t, J 12,2, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

10

Ejemplo 11

4-{5-[4-(1H-Tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

15 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (80 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (200 mg, 0,47 mmol) y 1-(4-bromofenil)-1H-tetrazol (100 mg, 0,44 mmol), en forma de un sólido marrón. P.F.: 207-211°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 7,91 (d, J 1,2, 1H), 7,82-7,79 (m, 4H), 7,62-7,55 (m, 2H), 4,16 (d, J 10,6, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,00 (t, J 12,3, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 12

4-{5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

25 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (10 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (200 mg, 0,47 mmol) y 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-tetrazol (110 mg, 0,45 mmol), en forma de un sólido marrón. P.F.: 203-207°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 4H), 7,52 (td, 1,6, 8,4, 1H), 4,16 (d, J 10,8, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,00 (t, J 12,2, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 13

4-{5-[4-(Trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

35 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (40 mg) a partir del compuesto intermedio 7 (150 mg, 0,4 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (74 mg, 0,39 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 166-169°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (d, J 1,2, 1H), 7,73-7,67 (m, 4H), 7,59-7,52 (m, 2H), 4,15 (d, J 10,2, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,00 (t, J 11,6, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 14

4-{5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

45 El 4-{5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (150 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (70 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió TEA (0,2 ml, 1,4 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (42 mg, 0,34 mmol). Después de 1 h, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La separación del DCM dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (35:65) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 168-171°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, J 8,2, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 4,95 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,20 (d, J 11,2, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,04 (t, J 11,2, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,26 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 15

4-{5-[3-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

60 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (22 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (100 mg, 0,23 mmol) y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-1H-tetrazol (56 mg, 0,23 mmol), en forma de un sólido amarillo pálido. P.F.: 154-159°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,14 (d, J 2,5, 1H), 8,04 (t, J 7,8, 1H), 7,91 (d, J 3,9, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 4,16 (d, J 10,2, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,01 (t, J 11,9, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 16

2-[1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol:

El 4-{5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (150 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (70 mg, 0,15 mmol) se disolvió en IPA (10 ml), se añadió DiPEA (0,25 ml, 1,2 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió 2-cloro-5-etilpiperidina a la mezcla de reacción anterior y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Después de completarse la reacción, el tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de la purificación en el sistema CombiFlash usando la mezcla con gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyente dieron el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 188-192°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, J 8,2, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,22 (t, J 14, 2H), 2,48 (c, J 7,6, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,20 (t, J 7,6, 3H).

Ejemplo 17

4-[5-(4-Ciano-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (70 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (150 mg, 0,35 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (70 mg, 0,35 mmol), en forma de un sólido blanco. P.F.: 138-142°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,87 (d, J 1,6, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,59 (d, J 8,5, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 4,15 (d, J 10,6, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,00 (t, J 11,8, 2H), 2,2-2,12 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,56 (s, 9H).

Ejemplo 18

4-{5-[3-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El 4-{5-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (120 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (120 mg, 0,25 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió TEA (0,27 ml, 2 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (61 mg, 0,34 mmol). Después de 1 h, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La separación del DCM dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (35:65) como eluyente para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 187-191°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,14 (d, J 2,6, 1H), 8,02 (t, J 8,2, 1H), 7,90 (d, J 1,4, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 4,95 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,20 (d, J 11,2, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,04 (t, J 11,4, 2H), 2,18 (d, J 10,8, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,26 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 19

4-{5-[3-Fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (6 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (150 mg, 0,35 mmol) y el compuesto intermedio 17 (85 mg, 0,35 mmol) en forma de un sólido marrón. P.F.: 163-167°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,15 (s, 1H), 8,11 (t, J 8, 1H), 7,86 (d, J 12,2, 1H), 7,82-7,77 (m, 3H), 3,95 (d, J 13,4, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 20

4-[5-(4-Carbamoil-3-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (25 mg) a partir del compuesto intermedio 7 (150 mg, 0,4 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (110 mg, 0,4 mmol), en forma de un sólido marrón. P.F.: 169-171°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,03 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,52 (d, J 7,9, 1H), 3,94 (d, J 12,9, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,09 (d, J 10,6, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 21

4-[5-(4-Carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (25 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (150 mg, 0,35 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzamida (77 mg, 0,35 mmol), en forma de un sólido blanco. P.F.: 202-

206°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,22 (t, J 8,3, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,37 (dd, J 1,6, 13,24, 1H), 6,71 (d, J 9,5, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,15 (d, J 10,7, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,00 (t, J 11,8, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

5 Ejemplo 22

4-[5-(3-Fluoro-4-isopropoxifenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

10 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (25 mg) a partir del compuesto intermedio 8 (150 mg, 0,35 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-1-isopropoxibenceno (81 mg, 0,35 mmol), en forma de un sólido blanco. P.F.: 124-128°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,81 (d, J 1,4, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,05 (t, J 8,6, 1H), 4,58 (septuplete, J 6,1, 1H), 4,15 (d, J 10,4, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,99 (t, J 11,7, 2H), 2,15 (dd, J 2,8, 13,4, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,39 (d, J 6,1, 6H).

15 Ejemplo 23

4-{5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de ciclobutilo:

20 El 4-{5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,65 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (300 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DMF (2,6 ml) y se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (101 mg, 0,63 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. A esta mezcla se añadió ciclobutanol (0,05 ml, 0,63 mmol) y TEA (0,13 ml, 0,94 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. El tratamiento (EtOAc/H₂O) y la purificación del compuesto bruto en el sistema CombiFlash con mezcla con gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyente dieron el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 165-169°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 4H), 7,55-7,50 (m, 1H), 4,96 (septuplete, J 7,8, 1H), 4,20 (d, J 12,4, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,06 (t, J 9,8, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,78 (c, J 10, 2H).

Ejemplo 24

35 4-{5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *sec*-butilo:

40 El 4-{5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,54 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (260 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DMF (2,6 ml) y se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (101 mg, 0,63 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. A esta mezcla se añadió 2-butanol (46 mg, 0,63 mmol) y TEA (0,13 ml, 0,94 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. El tratamiento (EtOAc/H₂O) y la purificación del compuesto bruto en el sistema CombiFlash con mezcla con gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyente dieron el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 118-122°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 4H), 7,55-7,50 (m, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,21 (d, J 12,7, 2H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,06 (t, J 11,6, 2H), 2,19 (d, J 10,9, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,24 (d, J 6,2, 3H), 0,92 (t, J 7,4, 3H).

Ejemplo 25

50 4-{5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de pentan-3-ilo:

55 El 4-{5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,54 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El DCM se separó de la mezcla de reacción para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (260 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DMF (2,6 ml) y se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (101 mg, 0,63 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. A esta mezcla se añadió 3-pentanol (46 mg, 0,63 mmol) y TEA (0,13 ml, 0,94 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. El tratamiento (EtOAc/H₂O) y la purificación del compuesto bruto en el sistema CombiFlash con mezcla con gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyente dieron el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 114-117°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 4H), 7,54-7,50 (m, 1H), 4,69 (quintuplete, J 6, 1H), 4,23 (d, J 13,5, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07 (t, J 11,9, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 4H), 0,91 (t, J 7,4, 6H).

Ejemplo 26

5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol:

El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (50 mg) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió TEA (0,3 ml). Esta mezcla se agitó durante 3 h a t.a. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de la purificación del compuesto bruto por TLC preparativa usando MeOH y DCM (1:5) como eluyente dieron el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 148-151°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,17 (s, 1H), 8,03 (d, J 9,6, 1H), 7,95-7,79 (m, 4H), 7,58 (d, J 8,5, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,07 (d, J 12,4, 2H), 2,70 (t, J 11,2, 2H), 2,06 (d, J 11,1, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 27

4-{5-[4-(Trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (100 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (200 mg, 0,54 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (124 mg, 0,65 mmol) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 123-126°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (d, J 1, 1H), 7,72-7,68 (m, 4H), 7,60-7,53 (m, 2H), 4,95 (septuplete, J 6,3, 1H), 4,20 (d, J 13,3, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,04 (t, J 11,3, 2H), 2,17 (dd, J 2,6, 13,2, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,26 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 28

4-[5-(4-Formilfenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (100 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (270 mg, 0,73 mmol) y ácido 4-formilfenilborónico (132 mg, 0,88 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 167-170°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 10,07 (s, 1H), 7,96 (dd, J 1,7, 6,6, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J 8,2, 2H), 7,58 (s, 2H), 4,95 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,20 (d, J 11,1, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,04 (t, J 11,3, 2H), 2,18 (dd, J 2,8, 13,3, 2H).

Ejemplo 29

4-{5-[4-(Difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El 4-[5-(4-formilfenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo (100 mg, 0,25 mmol) se disolvió en DCM y se añadió DAST (123 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 55°C. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash con una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:4) como eluyente dieron el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido blanquecino. M. P.: 151-154°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, J 8,2, 2H), 7,60 (d, J 8,2, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 6,70 (t, J 56,5, 1H), 4,95 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,19 (d, J 11,1, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,04 (t, J 11,4, 2H), 2,17 (d, J 10,4, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,26 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 30

4-[5-(4-Carbamoil-3-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (30 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (150 mg, 0,41 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (110 mg, 0,41 mmol) en forma de un sólido amarillo pálido. P.F.: 178-181°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,04 (d, J 1,7, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J 1,7, 1H), 7,77 (d, J 8,5, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J 8, 1H), 4,78 (septuplete, J 6,2, 1H), 3,97 (d, J 13,2, 2H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,19 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 31

4-[5-(4-Carbamoil-3-fluorohenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (30 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (300 mg, 0,72 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzamida (157 mg, 0,72 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 184-187°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,08 (d, J 1,4, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,70-7,62 (m, 4H), 4,78 (septuplete, 6,2, 1H), 3,97 (d, J 13,4, 2H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,19 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 32

1-{4-[5-(2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidin-1-il}-2-metilpropan-1-ona:

El 4-[5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de completarse la reacción, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló con éter para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (100 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (100 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió ácido isobutírico (202 mg, 0,23 mmol), EDC.HCl (99 mg, 0,52 mmol), HOBT (33 mg, 0,25 mmol) y TEA (0,23 ml, 1,7 mmol). Después de completarse la reacción, el tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando la mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (65:35) como eluyente dieron el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido marrón. P.F.: 190-194°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, J 8,2, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,52 (td, J 1,6, 8,4, 1H), 4,58 (d, J 12,1, 1H), 4,04 (d, J 13,2, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,96 (t, J 12, 1H), 2,85 (septuplete, J 6,8, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,05-1,72 (m, 2H), 1,16 (d, J 6,8, 6H).

15 Ejemplo 33

4-[6-[4-(Difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

20 Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el 4-[6-(4-formilfenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo (140 mg) a partir del compuesto intermedio 15 (300 mg, 0,82 mmol) y ácido 4-formilfenilborónico (146 mg, 0,98 mmol) en forma de un sólido blanquecino. El 4-[6-(4-formilfenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo (100 mg, 0,25 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió DAST (0,1 ml, 0,76 mmol). Esta mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de la purificación del compuesto bruto en el sistema CombiFlash usando la mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:4) como eluyente dieron el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido blanquecino. M. P.: 149-153°C. MS (m/z): 415,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

Ácido 6-[2-[1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il]nicotínico:

30 Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el 6-[2-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il]nicotinato de metilo (50 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (400 mg, 0,97 mmol) y 6-cloronicotinato de metilo (166 mg, 0,97 mmol) en forma de un sólido marrón. El 6-[2-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il]nicotinato de metilo (35 mg, 0,08 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió K₂CO₃ (22 mg, 0,17 mmol). Esta mezcla se agitó a reflujo durante la noche. El MeOH se separó en el rotavapor y el pH se ajustó a 6 usando ácido acético para obtener un sólido. El sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido gris. M. P.: 239-242°C. MS (m/z): 410,4 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 35

5-[2-Fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol:

45 El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TEA (60 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A esta mezcla se añadió cloruro de metanosulfonilo (14 mg, 0,12 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (7:3) como eluyente dieron el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido marrón. M. P.: 209-212°C. MS (m/z): 443,2 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 36

4-[5-(5-Carbamoilpiperidin-2-il)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

55 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (40 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (250 mg, 0,6 mmol) y 6-cloronicotinamida (94 mg, 0,6 mmol) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 227-230°C. MS (m/z): 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

60 4-[5-(4-Carbamoil-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (80 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (200 mg, 0,48 mmol) y 4-bromo-3-fluorobenzamida (105 mg, 0,48 mmol) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 194-197°C. MS (m/z): 426,0 [M+H]⁺.

65 Ejemplo 38

4-[5-(4-Carbamoil-2-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

5 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (80 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (200 mg, 0,48 mmol) y 4-bromo-3-clorobenzamida (105 mg, 0,48 mmol) en forma de un sólido marrón. P.F.: 178-182°C. MS (m/z): 442,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

10 2-Fluoro-4-{2-[1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}benzamida:

15 El 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de completarse la reacción, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló con éter para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-4-(2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida (140 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-4-(2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida (140 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se añadió ácido isovalérico (34,6 mg, 0,34 mmol), EDC.HCl (147 mg, 0,77 mmol), HOBt (50 mg, 0,37 mmol) y TEA (0,4 ml, 2,47 mmol). Después de completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con éter para obtener el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido marrón. P.F.: 186-190°C. MS (m/z): 424,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

25 1-{4-[5-(2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidin-1-il}-3-metilbutan-1-ona:

30 El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (140 mg, 0,29 mmol) se disolvió en DMF (4 ml) y se añadió ácido isovalérico (38 mg, 0,37 mmol), EDC.HCl (147 mg, 0,73 mmol), HOBt (47 mg, 0,35 mmol) y TEA (88 mg, 0,88 mmol). Después de completarse la reacción, el tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de la purificación del compuesto bruto en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (7:3) como eluyente dieron el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. P.F.: 168-172°C. MS (m/z): 449,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

35 5-[2-Fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol:

40 El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió K₂CO₃ (40 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. A esta mezcla se añadió metanosulfonato de 2-metoxietilo (45 mg, 0,29 mmol) y se agitó a t.a. durante 17 h. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando una mezcla con gradiente de DCM y MeOH (98:2) como eluyente dieron el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido marrón (15 mg). P.F.: 148-152°C. MS (m/z): 423,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

45 4-{5-[3-Fluoro-4-(metilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

50 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (80 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (200 mg, 0,54 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-*N*-metilbenzamida (200 mg, 0,54 mmol) en forma de un sólido marrón. P.F.: 116-120°C. MS (m/z): 440,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

55 2-Fluoro-4-[2-(1-isobutirilpiperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il]benzamida:

60 El 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de completarse la reacción, el DCM se separó en el rotavapor y el residuo se codestiló con éter para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-4-(2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida (190 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-4-(2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida (190 mg, 0,42 mmol) se disolvió en DMF (7 ml) y se añadió ácido isobutírico (47 mg, 0,46 mmol), EDC.HCl (200 mg, 1,04 mmol), HOBt (70 mg, 0,5 mmol) y TEA (0,7 ml, 3,3 mmol). Después de completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con éter para obtener el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido marrón. P.F.: 193-196°C. MS (m/z): 410,2 [M+H]⁺.

65 Ejemplo 44

4-[6-(4-Carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

5 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (55 mg) a partir del compuesto intermedio 16 (360 mg, 0,87 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzamida (190 mg, 0,87 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 178-181°C. MS (m/z): 425,45 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

10 4-{5-[3-Fluoro-4-(2-hidroxiethylcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

15 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (65 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (200 mg, 0,54 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxiethyl)benzamida (110 mg, 0,43 mmol), en forma de un sólido marrón. P.F.: 145-147°C. MS (m/z): 470,4 [M+H]⁺

Ejemplo 46

4-{5-[3-fluoro-4-(Isopropilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

20 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (45 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (200 mg, 0,54 mmol) y ácido 3-fluoro-4-(isopropilcarbamoil)fenilborónico (120 mg, 0,54 mmol), en forma de un sólido gris. P.F.: 147-150°C. MS (m/z): 468,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

25 4-{5-[4-(N-Metilsulfamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

30 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (35 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (200 mg, 0,54 mmol) y ácido 4-(N-metilsulfamoil)fenilborónico (120 mg, 0,54 mmol), en forma de un sólido blanco. P.F.: 179-181°C. MS (m/z): 458,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

35 4-{5-[6-(Metilcarbamoil)piridin-3-il]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (20 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (300 mg, 0,82 mmol) y N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (256 mg, 0,98 mmol), en forma de un sólido marrón. P.F.: 158-161°C. MS (m/z): 423,5 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 49

4-{5-[3-Metil-4-(metilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

45 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (30 mg) a partir del compuesto intermedio 13 (250 mg, 0,68 mmol) y N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (187 mg, 0,68 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 151-154°C. MS (m/z): 436,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

50 4-{5-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

55 Siguiendo el procedimiento general 3, se preparó el compuesto del título (20 mg) a partir del compuesto intermedio 14 (250 mg, 0,61 mmol) y 4-bromo-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida (156 mg, 0,61 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 162-165°C. MS (m/z): 466,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

2-Fluoro-4-{2-[1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}benzamida:

60 Siguiendo el procedimiento general 3 y usando DMF como disolvente, se obtuvo el compuesto del título (40 mg) a partir del compuesto intermedio 19 (150 mg, 0,35 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzamida (77 mg, 0,35 mmol) en forma de un sólido marrón. P.F.: 226-229°C. MS (m/z): 436,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

65 4-[5-(4-Carbamoil-3-fluorofenil)benzofuran-2-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

5 Siguiendo el procedimiento general 4, se obtuvo el compuesto del título (370 mg) a partir del compuesto intermedio 21 (1,5 g, 5,02 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,99 g, 6 mmol), en forma de un sólido blanco. P.F.: 189-191°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,56 (t, J 5,5, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 53

10 2-Fluoro-4-{2-[1-(propilsulfonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}benzamida:

15 El compuesto intermedio 25 (80 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (35 mg, 0,35 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (33 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El tratamiento (DCM/H₂O) dio el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (70:30) como eluyente para dar el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 222-225°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,09 (d, J 1,3, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,71-7,61 (m, 4H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,69 (sextuplete, J 7,6, 2H), 0,98 (t, J 7,4, 3H).

20 Ejemplo 56

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

25 El 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (880 mg, 2,12 mmol), 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 2,12 mmol) y carbonato sódico (1,13 g, 11,48 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (138 mg, 0,17 mmol). Esta mezcla se agitó a 80°C durante 90 min en microondas. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (35:65) para dar el compuesto del título (240 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,80 (s, 1H), 8,49 (t, J 7,5, 1H), 8,02 (d, J 10,4, 1H), 7,92 (d, J 8,2, 1H), 7,88-7,67 (m, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 6,18 (s a, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,57 (s a, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

35 Ejemplo 57

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

40 El compuesto del ejemplo 56 (240 mg, 0,51 mmol) se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (100 mg). Esta mezcla se agitó en un autoclave en atmósfera de hidrógeno a 3,9 kg/cm² (55 psi) durante 14 h. Después de 14 h, la masa de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la Celite se lavó con metanol. El metanol se separó en el rotavapor para obtener el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 208-211,5°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,71 (s, 1H), 8,47 (t, J 7,7, 1H), 8,01 (d, J 10,4, 1H), 7,91 (dd, J 1,4, 8,2, 1H), 7,65-7,40 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,08 (d, J 11,1, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,92-2,74 (m, 3H), 1,81 (d, J 12,2, 2H), 1,54 (d, J 10,4, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 58

50 5-[1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzo[d]imidazol:

55 El compuesto del ejemplo 57 (150 mg, 0,3 mmol) se disolvió en DCM (12 ml) y se añadió TFA (0,45 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de 3 h, el DCM se separó en el rotavapor y se codestiló en DCM para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (150 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (150 mg, 0,4 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (60 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en propan-2-ol (10 ml) y se añadió DiPEA (0,6 ml, 3,2 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo a 90°C durante 12 h. Después de 12 h, el propan-2-ol se separó en rotavapor para obtener un residuo. El residuo se purificó en el sistema CombiFlash usando acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 220-223,5°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,69 (d, J 12,8, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,00 (dd, J 1,5, 10,4, 1H), 7,91 (d, J 8,3, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 4,80 (d, J 12,6, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,97-2,91 (m, 3H), 2,43 (c, J 7,5, 2H), 1,89 (d, J 12,4, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,13 (t, J 7,6, 3H).

60 Ejemplo 59

65 4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

El 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (50 mg, 0,12 mmol), 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (39 mg, 0,12 mmol) y carbonato sódico (38 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (10 mg, 0,009 mmol). Esta mezcla se agitó a 80°C durante 90 min en microondas. La mezcla de reacción diluida con agua y tratada (AcOEt/H₂O) dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla de AcOEt y éter de petróleo (27:73) para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 149-151°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,47 (t, J 7,4, 1H), 7,93-7,80 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 6,20-6,02 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,68 (t, J 5,3, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 60

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

El compuesto del ejemplo 59 (300 mg, 0,64 mmol) se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (100 mg). Esta mezcla se agitó en un autoclave en atmósfera de hidrógeno a 3,9 kg/cm² (55 psi) durante 14 h. Después de 14 h, la masa de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la Celite se lavó bien con metanol. El metanol se separó en el rotavapor para obtener el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 168-171°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,46 (t, J 7,1, 1H), 7,87 (t, J 7,6, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J 8,4, 1H), 7,30 (d, J 7,7, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 3H), 1,90 (d, J 12,6, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 61

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol:

El compuesto del ejemplo 60 (170 mg, 0,36 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió TFA (0,6 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de 3 h, el DCM se separó en el rotavapor y se codestiló con DCM para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (180 mg). P.F.: 223-227°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,61 (s a, 1H), 8,47 (t, J 7,6, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,07 (d, J 10, 1H), 7,98 (d, J 8,1, 1H), 7,83 (d, J 8,4, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (d, J 8,3, 1H), 3,45-3,33 (m, 5H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,02 (d, J 12,9, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 62

5-[1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol:

El compuesto del ejemplo 61 (150 mg, 0,31 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (48 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en propan-2-ol (20 ml) y se añadió DiPEA (0,4 ml, 2,45 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo a 90°C durante 12 h. Después de 12 h, el propan-2-ol se separó en rotavapor para obtener un residuo. El residuo se purificó en el sistema CombiFlash usando acetato de etilo y éter de petróleo (35:65) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 190-194°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,49-8,43 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, J 8,4, 1H), 7,33 (d, J 7,6, 1H), 4,91 (d, J 13,3, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,48 (c, J 7,5, 2H), 2,00 (d, J 13, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,20 (t, J 7,6, 3H).

Ejemplo 63

4-{7-Fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el 4-{7-fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg) a partir del compuesto intermedio 31 (600 mg, 1,38 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (456 mg, 1,38 mmol). El 4-{7-fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,30 mmol) se disolvió en MeOH y se añadió Pd/C (71 mg). Esta mezcla se agitó en un autoclave en atmósfera de hidrógeno de 3,9 kg/cm² (55 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó la Celite con MeOH. El metanol se separó en el rotavapor para obtener el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido marrón. P.F.: 188-192,4°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,47 (t, J 7,12, 1H), 7,89 (t, J 7,6, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (d, J 11,2, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,72 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 64

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El compuesto del ejemplo 61 (100 mg, 0,20 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (1,4 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (50 mg, 0,41 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash con EA y éter de petróleo (35:65) como eluyente para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 151,4-156,5°C. ¹H-RMN (δ ppm, , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,47 (t, J 7,8, 1H), 8,05 (d, J 10,3, 1H), 7,97 (dd, J 1,5, 8,2, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,42 (d, J 8,6, 1H), 4,79 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,12 (d, J 11,6, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,20 (d, J 6,2, 6H).

10 Ejemplo 65

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

15 Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el compuesto del título (140 mg) a partir del compuesto intermedio 35 (300 mg, 0,69 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 0,69 mmol) en forma de un sólido marrón. P.F.: 159,9-163,5°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,68 (t, J 6,9, 1H), 8,09 (d, J 8,6, 1H), 7,94 (d, J 1,3, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,88 (d, J 1,7, 8,2, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,13 (d, J 2,3, 2H), 3,69 (t, J 5,6, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,62 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H).

20 Ejemplo 66

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

25 Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el compuesto del título (120 mg) a partir del compuesto intermedio 39 (230 mg, 0,53 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (175 mg, 0,53 mmol) en forma de un sólido amarillo. P.F.: 170-174,8°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,71-8,67 (m, 1H), 8,13 (d, J 1,3, 1H), 7,95-7,82 (m, 3H), 7,55 (dd, J 1,7, 8,5, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,14 (d, J 2,6, 2H), 3,70 (t, J 5,6, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

30 Ejemplo 67

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

35 Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg) obtenido a partir del compuesto intermedio 41 (400 mg, 0,96 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (318 mg, 0,961 mmol). El 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en MeOH y se añadió Pd/C (30 mg). Esta mezcla se agitó en un autoclave en atmósfera de hidrógeno a 3,9 kg/cm² (55 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con MeOH. El metanol se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (38:62) como eluyente para obtener el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 166,2-169,3°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,48-8,46 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,78 (d, J 8,3, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

45 Ejemplo 68

{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}piperidina-1-carboxilato:

50 El 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en MeOH y se añadió Pd/C (30 mg). Esta mezcla se agitó en un autoclave en atmósfera de hidrógeno a 3,9 kg/cm² (55 psi) durante 87 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con MeOH. El metanol se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (20:80) como eluyente para obtener el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. P.F.: 173,3-178,1°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,71-8,65 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,35 (dd, J 1,5, 8,3, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

60 Ejemplo 69

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de etilo:

65 El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (0,12 ml, 0,8 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió cloroformiato de etilo (35 mg, 0,33 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se

purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (38:62) como eluyente para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 145-148°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,49-8,44 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,69 (d, J 1,2, 1H), 7,58 (d, J 8,5, 1H), 7,30 (dd, J 1,6, 8,5, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 4,17 (c, J 7,1, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,79 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,29 (t, J 7,1, 3H).

5

Ejemplo 70

4-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

10 Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg) a partir del compuesto intermedio 44 (200 mg, 0,51 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0,511 mmol). El 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,2 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml) y se añadió Pd/C (90 mg). Esta mezcla se agitó en un autoclave en atmósfera de hidrógeno a 3,9 kg/cm² (55 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con MeOH. El metanol se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituroó con éter de petróleo y EtOAc (1:1) para obtener el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 161-164°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,36 (d, J 8,2, 2H), 7,78 (d, J 8,4, 2H), 7,63 (d, J 1,5, 1H), 7,53 (d, J 8,4, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

20

Ejemplo 71

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

25 El 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 5,7 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió Et₂O.HCl (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El éster se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituroó con éter para obtener el hidrocloreuro del 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-6-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (225 mg). El hidrocloreuro del 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-6-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (70 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TEA (0,11 ml, 0,85 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (42 mg, 0,34 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (1:3) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 170,3-174,3°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,47-8,44 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,78 (d, J 8,3, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (dd, J 1,5, 8,3, 1H), 4,96 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,28 (d, J 6,2, 6H).

35

Ejemplo 72

40 4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de etilo:

El hidrocloreuro del 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-6-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (70 mg, 0,17 mmol) del ejemplo 71 se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (0,12 ml, 0,83 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de etilo (35 mg, 0,34 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (1:3) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 153,5-157,5°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,49-8,43 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,78 (d, J 8,3, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (dd, J 1,4, 8,3, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 4,17 (c, J 7,1, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,29 (t, J 7,1, 3H).

45

50

Ejemplo 73

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de etilo:

55 El 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituroó con éter para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]tiazol (150 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]tiazol (105 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió TEA (0,23 ml, 1,66 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (51 mg, 0,42 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (1:3) como eluyente para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido gris. P.F.: 174-177°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,71-8,65 (m, 1H), 8,00 (d, J 1,2, 1H), 7,93-7,81 (m, 3H), 7,35 (dd, J 1,6, 8,4, 1H), 4,96 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,0-1,90 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,28 (d, J 6,3, 6 H).

60

65

Ejemplo 74

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de bencilo:

El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (Ejemplo 61) (70 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (0,1 ml, 0,72 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se añadió cloroformiato de bencilo en tolueno (48 mg, 0,28 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El DCM se separó en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por el sistema CombiFlash usando EtOAc y éter de petróleo (1:2) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 172-175°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,49-8,43 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,68 (d, J 1,4, 1H), 7,57 (d, J 8,5, 1H), 7,42-7,22 (m, 6H), 5,17 (s, 2H), 4,42-4,25 (s a, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,00-2,78 (m, 3H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 75

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de isobutilo:

El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol (Ejemplo 61) (140 mg, 0,29 mmol), isobutanol (42 mg, 0,58 mmol), *N,N*-carbonildiimidazol (82 mg, 0,50 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,26 mmol) se disolvieron en DMF (2,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de la purificación del compuesto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando EtOAc y éter de petróleo como eluyente dieron el compuesto del título en forma de un sólido blanco. P.F.: 169-173°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,49-8,43 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,69 (d, J 1,4, 1H), 7,58 (d, J 8,5, 1H), 7,30 (dd, J 1,7, 8,5, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 3,90 (d, J 6,7, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,00-2,78 (m, 3H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 2 H), 0,96 (d, J 6,7, 6H).

Ejemplo 76

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,38 mmol) disuelto en DCM, se enfrió a 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El DCM y el ácido trifluoroacético se separaron en rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se lavó con éter de petróleo para obtener el 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(piperidin-4-il)benzo[d]tiazol (190 mg) en forma de un sólido blanquecino. El 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(piperidin-4-il)benzo[d]tiazol (190 mg, 0,38 mmol) se disolvió en DCM (20 ml). A esta mezcla se añadió TEA (0,3 g, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloroformiato de isopropilo (92 mg, 0,75 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de evaporación del DCM en rotavapor dieron el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituró con éter dietílico y se secó con alto vacío para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 163-166°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz):

Ejemplo 77

4-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DCM (15 ml), se enfrió a 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El DCM y el ácido trifluoroacético se separaron en el rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se lavó con éter de petróleo para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol (90 mg) en forma de un sólido blanquecino. El 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol (90 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DCM (15 ml). A esta mezcla se añadió TEA (0,1 ml, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloroformiato de isopropilo (46 mg, 0,38 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de la evaporación del DCM en el rotavapor dio el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó con el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo (15:85) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 145-148°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,36 (d, J 8,1, 2H), 7,78 (d, J 8,3, 2H), 7,62 (d, J 1,5, 1H), 7,54 (d, J 8,5, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 4,96 (septuplete, 6,2, 1H), 4,31 (s a, 2H), 2,95-2,76 (m, 3H), 1,90 (d, J 12,7, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,27 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 78

4-(2-*p*-Tolilbenzo[d]oxazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo:

El compuesto intermedio 49 (40 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,15 ml) a 0°C. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de 3 h el DCM se separó en el rotavapor y el residuo así obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(piperidin-4-il)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (40 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(piperidin-4-il)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (40 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (0,1 ml, 0,79 mmol) a 0°C. A la mezcla anterior se añadió cloroformiato de isopropilo (24 mg, 0,2 mmol) y se agitó a t.a. durante 15 min. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de la purificación en columna en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando EtOAc y éter de petróleo (2:8) como eluyente dieron el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,12 (d, J 8,2, 2H), 7,66 (d, J 8,2, 1H), 7,40 (d, J 1,2, 1H), 7,32 (d, J 8, 2H), 7,19 (dd, J 1,4, 8,2, 1H), 4,96 (septuplete, J 6,2, 1H), 4,32 (s a, 2H), 2,93-2,75 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,90 (d, J 13,4, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,27 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 79

3-{4-[2-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil}propan-1-ol:

El compuesto del ejemplo 59 (200 mg, 0,42 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió TFA (1,5 ml, 9,2 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y el DCM se separó en el rotavapor para obtener un residuo. El residuo se codestiló con éter dietílico para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[d]oxazol (210 mg). El 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[d]oxazol (200 mg, 0,4 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TEA (0,46 ml, 3,3 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió 3-(clorosulfonil)propanoato de etilo (164 mg, 0,4 mmol). Esta reacción continuó durante 30 min a t.a. El tratamiento (H₂O/DCM) seguido de purificación en columna en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (45:55) como eluyente dieron el 2-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil}acetato de etilo (120 mg). El 2-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil}acetato de etilo (100 mg, 0,19 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio (14 mg, 0,38 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 min. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se inactivó con HCl 1 N (7 ml). El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (80:20) como eluyente dieron el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido blanco. P.F.: 184-186°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,48 (t, J 8,1, 1H), 8,06 (dd, J 1,6, 10,1, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,84 (d, J 8,6, 1H), 7,63 (dd, J 1,8, 8,5, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,64 (t, J 5,3, 1H), 3,94 (d, J 2,9, 2H), 3,50-3,42 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 80

3-{4-[2-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil}propan-1-ol:

El compuesto del ejemplo 61 (0,2 g, 0,41 mmol) se disolvió en DCM y se añadió TEA (0,33 g, 3,3 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió 3-(clorosulfonil)propanoato de etilo (245 mg, 1,2 mmol). Esta reacción continuó durante 30 min a t.a. El tratamiento (H₂O/DCM) seguido de la purificación en columna en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (65:35) como eluyente dieron el 2-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil}acetato de etilo. El 2-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil}acetato de etilo (100 mg, 0,19 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio (14 mg, 0,37 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 min. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se inactivó con HCl 1 N (7 ml). El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (65:35) como eluyente dieron el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 204-206°C ¹H-RMN (δ ppm, , DMSO-d₆, 400 MHz): 8,47 (t, J 8,03, 1H), 8,06 (dd, J 1,6, 10,1, 1H), 7,97 (dd, J 1,6, 8,2, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,43 (dd, J 1,5, 8,6, 1H), 4,66 (t, J 5,3, 1H), 3,74 (d, J 12,1, 2H), 3,50 (c, J 6,1, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H).

Ejemplo 81

3-{4-[2-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil}propan-1-ol:

El compuesto del ejemplo 61 (150 mg, y 0,31 mmol) y 2-cloro-5-fluoropirimidina (44 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en isopropanol (20 ml). A esta mezcla se añadió DiPEA (0,45 ml) y se calentó a 90°C durante 12 h. El isopropanol se separó en el rotavapor para obtener un residuo. El residuo se purificó por el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (38:62) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanquecino. M. P.: 220-222°C. MS (m/z): 471,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

4-[2-(4-Carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

El compuesto intermedio 52 (40 mg, 0,1 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (30 mg, 0,12 mmol) y KF (18 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en una mezcla de DMF (1 ml) y agua (0,4 ml). Esta mezcla se purgó con N₂ durante 30 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ a la mezcla anterior y se purgó de nuevo con N₂ durante 30 min. Esta mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h. El tratamiento (EtOAc y H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (55:45) como eluyente dieron el compuesto del título (3 mg) en forma de un sólido blanquecino. MS (m/z): 439,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]benzo[d]oxazol:

El compuesto intermedio 28 (150 mg, 0,41 mmol), hidrocloreto de 3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (96 mg, 0,5 mmol), K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmol), CuCl (2 mg, 0,02 mmol), acetilacetona (5 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en NMP (1 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 16 h en atmósfera de N₂. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (30:70) como eluyente dieron el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. M. P.: 206-209°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,26 (d, J 8,2, 1H), 7,97 (d, J 1,4, 1H), 7,69 (d, J 1,4, 1H), 7,63 (dd, J 1,5, 8,2, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 5H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 4h), 1,36 (d, J 7, 6H).

Ejemplo 84

4-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general, se preparó el 4-[2-(4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg) a partir del compuesto intermedio 55 (420 mg, 1,08 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (358 mg, 1,08 mmol). El 4-[2-(4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg, 0,58 mmol) se disolvió en metanol (8 ml) y se añadió Pd/C (5%) (520 mg). Esta mezcla se agitó con presión de H₂ (6,5 kg) durante 12 h. Las fracciones combinadas de metanol se evaporaron en rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:9) como eluyente para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido blanco. M. P.: 174-179°C. MS (m/z): 446,46 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

4-{2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperazina-1-carboxilato de isopropilo:

El compuesto intermedio 28 (490 mg, 1,32 mmol), N-bencilpiperazina (280 mg, 1,6 mmol), K₂CO₃ (190 mg, 1,4 mmol), CuCl (6,5 mg, 0,05 mmol), acetilacetona (17 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en NMP (2 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 15 h en atmósfera de N₂. El tratamiento (EtOAc/H₂O) seguido de purificación en gel de sílice de n° de malla 60-120 usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:1) como eluyente dieron el 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol (250 mg) en forma de un sólido amarillo. El 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol (130 mg, 0,28 mmol) disuelto en DCM (15 ml) y se añadió cloroformiato de isopropilo (102 mg, 0,84 mmol). Esta mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. El tratamiento (DCM/H₂O) seguido de la purificación del compuesto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice de n° de malla 230-400 usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (30:70) como eluyente dieron el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. P.F.: 231-234°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (d, J 8,7, 1H), 7,96 (d, J 1,6, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 2H), 4,95 (septuplete, J 6,2, 1H), 3,71-3,63 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 4H), 1,26 (d, J 6,2, 6H).

Ejemplo 86

4-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]oxazol[5,4-b]piridin-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general 1, se obtuvo el compuesto del título (230 mg) a partir del compuesto intermedio 58 (500 mg, 1,28 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (467 mg, 1,4 mmol), en forma de un sólido blanquecino. P.F.: 207-212°C. ¹H-RMN (δ ppm, , CDCl₃, 400 MHz): 8,44-8,38 (m, 3H), 8,04 (d, J 2,2, 1H), 7,82 (d, J 8,3, 2H), 6,13 (s a, 1H), 4,14 (d, J 2,6, 2H), 3,70 (t, J 5,6, 2H), 2,59 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 87

4-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]oxazol[5,4-b]piridin-6-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

El 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[5,4-*b*]piridin-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,38 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió Pd/C (5%) (283 mg). Esta mezcla se agitó con presión de H₂ (6,5 kg) durante 12 h. Las fracciones de metanol combinadas se evaporaron en rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en el sistema CombiFlash usando una mezcla con gradiente de EtOAc y éter de petróleo (1:9) como eluyente para dar el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido blanco. M. P.: 184-188°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,40 (d, J 8,1, 2H), 8,27 (d, J 2, 1H), 7,93 (d, J 2, 1H), 7,81 (d, J 8,3, 2H), 4,31 (d, J 13,5, 2H), 2,91-2,81 (m, 3H), 1,91 (d, J 12,9, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ensayos biológicos

Las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar por una serie de ensayos biológicos. Los ensayos biológicos que se pueden llevar a cabo con los compuestos de la invención se ilustran a continuación.

A. Ensayo de AMP cíclico in vitro

Las mediciones del cAMP se hicieron usando un kit de HTRF Cisbio dynamic 2 (Cisbio, Bedford, MA) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se pusieron en placa células HEK293 (0,2 x 10⁶/pocillo) en una placa de 24 pocillos y se incubaron durante la noche a 37°C. Las células se transfectaron con vector de ADN vacío o plásmido de ADN de expresión de GPR119 humano usando lipofectamina 2000 (Invitrogen). Después de 24 h, las células transfectadas se recogieron, se contaron y se pusieron en placas con 1000 células/5 µl en una placa de volumen pequeño de 384 pocillos negra. Las células se trataron con las concentraciones deseadas de los compuestos y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. Se añadieron el tampón de lisis que contenía conjugado de cAMP-d2 y criptato y se incubaron durante 1 h. La relación de HRTF se midió en un lector de microplaca (BMG Labtech., Alemania) a una longitud de onda de excitación 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 620 nm con un tiempo de integración de 400 µs. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (software Graphpad; San Diego CA) para la determinación de la CE₅₀.

Resultados: Los resultados son como se dan en la tabla I como % de inducción a 10 µM, tabla II como % de inducción a 10 µM y CE50 en nM.

B. Ensayo de AMP cíclico de GPR119 de ratón in vitro

Las mediciones del cAMP se hicieron usando un kit de HTRF Cisbio dynamic 2 (Cisbio, Bedford, MA) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Células HEK293 se transfectaron establemente con plásmido de ADN de expresión de GPR119 de ratón usando lipofectamina 2000 (Invitrogen) y se mantuvieron en cultivo. Las células se recogieron, se contaron y se pusieron en placas con 1000 células/5 µl en una placa de volumen pequeño de 384 pocillos negra. Las células se trataron con las concentraciones deseadas de los compuestos y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. Se añadieron tampón de lisis que contenía conjugado de cAMP-d2 y criptato y se incubaron durante 1 h. La relación de HRTF se midió en un lector de microplaca (BMG Labtech., Alemania) a una longitud de onda de excitación 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 615 nm con un tiempo de integración de 400 µs. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (software Graphpad; San Diego CA) para la determinación de la CE₅₀. Por ejemplo, el ejemplo 12 mostró una CE50 de <25 nM.

C. Ensayo de AMP cíclico de HIT-T15 in vitro

Las mediciones del cAMP se hicieron usando un kit de HTRF Cisbio dynamic 2 (Cisbio, Bedford, MA) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, células HIT-T15 se recogieron, se contaron y se pusieron en placas con 4000 células/5 µl de solución de PBS-BSA en una placa de volumen pequeño de 384 pocillos negra. Las células se trataron con las concentraciones deseadas de los compuestos y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. Se añadieron tampón de lisis que contenía conjugado de cAMP-d2 y criptato y se incubaron durante 1 h. La relación de HRTF se midió en un lector de microplaca (BMG Labtech., Alemania) a una longitud de onda de excitación 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 615 nm con un tiempo de integración de 400 µs. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (software Graphpad; San Diego CA) para la determinación de la CE₅₀. Por ejemplo, el ejemplo 12 mostró una CE50 de <25 nM.

D. Ensayo de insulina de HIT-T15 in vitro

Las mediciones de insulina se hicieron usando un kit de ELISA Ultra Sensitive Insulin (Crystal Chem Inc, EE.UU.) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se pusieron en placa 2,5 x 10⁵ células HIT-15/pocillo en una placa de 24 pocillos y se incubaron durante 24 horas. Al día siguiente, el medio se sustituyó por DMEM - glucosa 3 mM con suero de caballo al 10%, FBS al 2,5%, pen-estrep al 1% y se incubaron más durante 24 h. Las células se trataron con las concentraciones deseadas de los compuestos y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. El líquido sobrenadante se recogió, se centrifugó y la sopa se añadió a las tiras pre-recubiertas seguido de análisis de ELISA. La absorbancia se midió a 450 y 630 nM. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (software Graphpad; San Diego CA) para la determinación de la CE₅₀.

Tabla I

Compuesto	Inducción	CE50*	Compuesto	Inducción	CE50*
EJEMPLO-1	55,35	NR	EJEMPLO-29	78,62	A+
EJEMPLO-2	35,78	NR	EJEMPLO-30	62,20	C
EJEMPLO-3	35,44	NR	EJEMPLO-31	80,38	A++
EJEMPLO-4	74,19	A	EJEMPLO-32	63,93	A
EJEMPLO-5	40,98	NR	EJEMPLO-33	10,61	NR
EJEMPLO-6	73,22	A+	EJEMPLO-34	-	NR
EJEMPLO-7	62,63	A	EJEMPLO-35	0,28	NR
EJEMPLO-8	66,72	A+	EJEMPLO-36	4,83	NR
EJEMPLO-9	46,83	NR	EJEMPLO-37	6,56	NR
EJEMPLO-10	59,24	C	EJEMPLO-38	16,59	NR
EJEMPLO-11	70,09	NR	EJEMPLO-39	27,49	NR
EJEMPLO-12	82,95	A++	EJEMPLO-40	21,87	NR
EJEMPLO-13	68,17	B	EJEMPLO-41	-	NR
EJEMPLO-14	68,59	A+	EJEMPLO-42	78,40	A+
EJEMPLO-15	77,69	B	EJEMPLO-43	48,77	NR
EJEMPLO-16	43,71	NR	EJEMPLO-44	64,79	A+
EJEMPLO-17	41,47	NR	EJEMPLO-45	56,43	NR
EJEMPLO-18	36,44	NR	EJEMPLO-46	53,02	NR
EJEMPLO-19	37,17	NR	EJEMPLO-47	33,13	NR
EJEMPLO-20	73,88	A+	EJEMPLO-48	26,66	NR
EJEMPLO-21	59,02	A	EJEMPLO-49	32,86	NR
EJEMPLO-22	64,55	NR	EJEMPLO-50	38,68	NR
EJEMPLO-23	69,56	A+	EJEMPLO-51	38,73	NR
EJEMPLO-24	67,48	A++	EJEMPLO-52	68,36	B
EJEMPLO-25	63,39	NR	EJEMPLO-53	39,87	NR
EJEMPLO-26	73,99	NR			
EJEMPLO-27	46,54	NR			
EJEMPLO-28	45,37	NR			

NR: No realizado; A++ : ≤ 25 nM ; A+ : > 25 a ≤50 nM; A : > 50 a ≤ 100 nM; B : > 100 a ≤ 500 nM; C : > 500 a ≤ 1000 nM; *Emáx varía entre 65 a 80%.

Tabla II

Compuesto	Inducción	CE50*	Compuesto	Inducción	CE50*
EJEMPLO-56	38,53	NR	EJEMPLO-72	81,57	A++
EJEMPLO-57	47,05	NR	EJEMPLO-73	46,02	C
EJEMPLO-58	32,25	NR	EJEMPLO-74	14,69	NR
EJEMPLO-59	63,76	NR	EJEMPLO-75	57,49	NR
EJEMPLO-60	72,78	A+	EJEMPLO-76	74,90	A
EJEMPLO-61	29,77	NR	EJEMPLO-77	80,37	A
EJEMPLO-62	59,34	B	EJEMPLO-78	59,36	NR
EJEMPLO-63	56,57	NR	EJEMPLO-79	46,17	NR
EJEMPLO-64	75,03	A++	EJEMPLO-80	26,39	NR
EJEMPLO-65	32,09	NR	EJEMPLO-81	42,96	NR
EJEMPLO-66	18,89	NR	EJEMPLO-82	NR	NR
EJEMPLO-67	73,03	A+	EJEMPLO-83	57,64	NR
EJEMPLO-68	72,69	NR	EJEMPLO-84	13,17	NR
EJEMPLO-69	71,83	A+	EJEMPLO-85	NR	NR
EJEMPLO-70	64,66	A++	EJEMPLO-86	NR	NR
EJEMPLO-71	76,63	A++	EJEMPLO-87	47,29	NR

NR: Not realizado; A++ : ≤ 25 nM ; A+ : > 25 a ≤50 nM ; A : > 50 y < 250 nM; B : < 500 nM; C : > 500 a ≤ 1000 nM; *Emáx varía entre 65 a 80%.

5

E: Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en ratones C57Bl/6J:

Los resultados de la OGTT no solo diagnostican la diabetes, sino que pueden determinar si un sujeto tiene alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT). El tener cualquiera de estas dos afecciones indica un riesgo significativamente mayor de desarrollar diabetes en el futuro.

10

Después del periodo de cuarentena, animales mantenidos 6 h en ayunas se asignaron aleatoriamente y se dividieron en diferentes grupos dependiendo de sus niveles de glucosa en la sangre. Los compuestos de ensayo o el

fármaco de referencia (sitagliptina) se prepararon en forma de una suspensión en un vehículo que consistía en metilcelulosa al 0,5% y Tween 80 como un agente de suspensión. El fármaco de referencia, compuesto A (ejemplo 64), compuesto B (ejemplo 42) o vehículo se administraron por alimentación oral con sonda en un volumen de 10 ml/kg. 1 h después de la administración de los compuestos de ensayo, fármaco de referencia y vehículo, se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola de los ratones en los tiempos de 0 min (valor inicial) y a los 30, 60, 90 y 120 min después de la carga de glucosa oral de 2,0 g/kg de peso corporal. Se retuvo el alimento, pero no el agua de las jaulas durante el transcurso del experimento. El área bajo la curva (AUC) de los animales experimentales se comparó con la del grupo de control tratado con vehículo. Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2 y se describen más adelante.

Resultados: El compuesto A y la sitagliptina administrados como agentes individuales disminuyeron el AUC_{glucosa} en 24% y 59%, respectivamente, y el compuesto B y la sitagliptina administrados como agentes individuales disminuyeron el AUC_{glucosa} en 22% y 50%, respectivamente.

F: Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT) en ratones C57Bl/6J:

Después del periodo de cuarentena, animales mantenidos 6 h en ayunas se asignan aleatoriamente y se dividen en diferentes grupos dependiendo de sus niveles de glucosa en la sangre. El compuesto de ensayo o el fármaco de referencia se preparan en forma de una suspensión en un vehículo que consiste en metilcelulosa al 0,5% y Tween 80 como un agente de suspensión. El compuesto o vehículo se administran por alimentación oral con sonda en un volumen de 10 ml/kg. 1 h después de la administración del fármaco o vehículo, se toman muestras de sangre de la vena de la cola de los ratones en los tiempos de 0 min (valor inicial) y a los 30, 60, 90 y 120 min después de la administración intraperitoneal de solución de glucosa de 2,0 g/kg de peso corporal. Se retiene el alimento, pero no el agua de las jaulas durante el transcurso del experimento. El área bajo la curva (AUC) de los animales experimentales se comparará con la del grupo de control tratado con vehículo.

G. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en diabetes tipo 2 inducida por estreptozotocina y nicotinamida en ratones CD-1:

Después del periodo de cuarentena, los animales se asignan aleatoriamente y se dividen en diferentes grupos dependiendo de sus pesos corporales y se administra a los animales nicotinamida (100 mg/kg) y estreptozotocina (150 mg/kg) por vía intraperitoneal para inducir diabetes. A los ratones de control con tratamiento simulado se les administra por vía intraperitoneal solución salina fisiológica. Dos semanas más tarde, los ratones diabéticos se agruparon para proporcionar niveles medios de glucosa en la sangre no en ayunas similares en cada grupo, los animales mantenidos en ayunas se asignan aleatoriamente y se distribuyen en diferentes grupos dependiendo de sus niveles de glucosa en la sangre. El compuesto de ensayo o el fármaco de referencia se preparan en forma de una suspensión en un vehículo que consiste en metilcelulosa al 0,5% con Tween 80 como un agente de suspensión. El compuesto o vehículo se administran por alimentación oral con sonda en un volumen de 10 ml/kg. 1 h después de la administración del fármaco o vehículo, se toman muestras de sangre de la vena de la cola de los ratones en los tiempos de 0 min (valor inicial) y a los 30, 60, 90 y 120 min después de la carga de glucosa oral de 2,0 g/kg de peso corporal. Se retiene el alimento, pero no el agua de las jaulas durante el transcurso del experimento. El área bajo la curva (AUC) de los animales experimentales se comparará con la del grupo de control tratado con vehículo.

H: Tratamiento subagudo del compuesto de ensayo en diabetes tipo 2 inducida por estreptozotocina y nicotinamida en ratones CD-1:

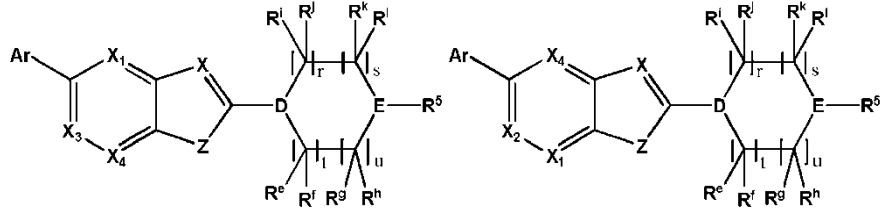
Después del periodo de cuarentena, los animales se asignan aleatoriamente y se dividen en diferentes grupos dependiendo de sus pesos corporales y se administra a los animales nicotinamida (100 mg/kg) y estreptozotocina (150 mg/kg) por vía intraperitoneal para inducir diabetes. A los ratones de control con tratamiento simulado se les administra por vía intraperitoneal solución salina fisiológica. Dos semanas más tarde, los ratones diabéticos se agrupan para proporcionar niveles medios de glucosa en la sangre no en ayunas similares en cada grupo, el día 0, los animales mantenidos en ayunas 6 h se asignan aleatoriamente y se distribuyen en diferentes grupos dependiendo de sus niveles de glucosa en la sangre. El compuesto de ensayo o el fármaco de referencia se preparan en forma de una suspensión en un vehículo que consiste en metilcelulosa al 0,5% con Tween 80 como un agente de suspensión. El compuesto o vehículo se administran por alimentación oral con sonda en un volumen de 10 ml/kg. 1 h después de la administración del fármaco o vehículo, se toman muestras de sangre de la vena de la cola de los ratones en los tiempos de 0 min (valor inicial) y a los 30, 60, 90 y 120 min después de la carga de glucosa oral de 2,0 g/kg de peso corporal. Se retiene el alimento, pero no el agua de las jaulas durante el transcurso del experimento. El área bajo la curva (AUC) de los animales experimentales se comparará con la del grupo de control tratado con vehículo. Después de llevar a cabo la OGTT el día 0, el tratamiento se continuará durante 14 días, el día 14, animales mantenidos en ayunas 6 h se usarán para el mismo procedimiento de OGTT. Después de llevar a cabo la OGTT, se recogerán muestras de sangre de los animales y se analizará el perfil lipídico, insulina y niveles de GLP-1.

Aunque la invención de la presente memoria se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son simplemente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente

invención. Por lo tanto, debe entenderse que se pueden hacer numerosas modificaciones de las realizaciones ilustrativas y que se pueden concebir otras disposiciones sin salirse del espíritu y alcance de la presente invención como se ha descrito antes.

REIVINDICACIONES

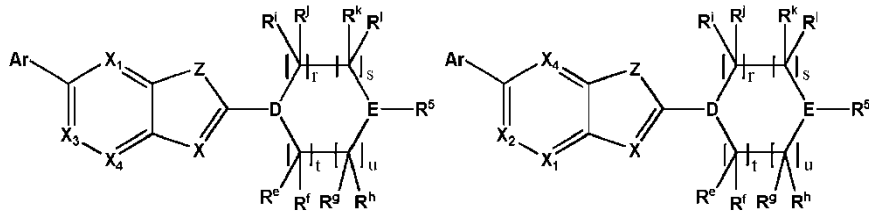
1. Un compuesto de fórmula (A-I), (A-II), (A-III), (A-IV) (B-I), (B-II), (B-III) y (B-IV):



(A-I)

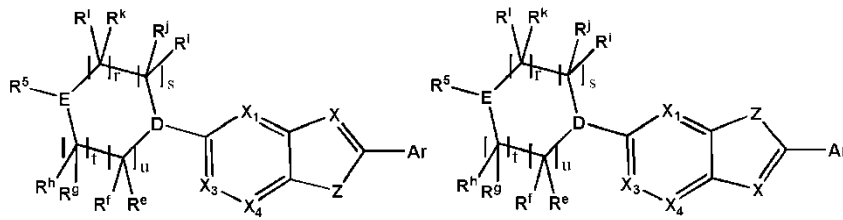
(A-II)

5



(A-III)

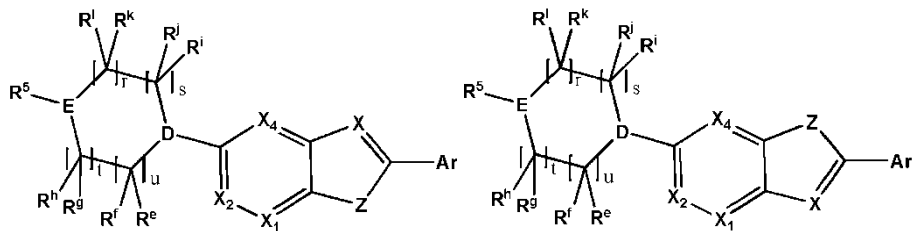
(A-IV)



(B-I)

(B-III)

10



(B-II)

(B-IV)

15 o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos,

en donde

20 Ar se selecciona de arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o Cy¹;

X¹ es CR¹ o N; X² es CR² o N; X³ es CR³ o N y X⁴ es CR⁴ o N;

X es N;

25

Z es CO, O o S(O)_q;

Cy¹ se selecciona de grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido;

5 cada vez que aparecen R , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b$, $-C(=Y)-NR^aR^b$, $-NR^a-C(=Y)-NR^aR^b$, $-S(=O)_q-NR^aR^b$, $-NR^a-S(=O)_q-NR^aR^b$ y $-NR^a-NR^aR^b$;

10 cada vez que aparecen R^1 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b$, $-C(=Y)-NR^aR^b$, $-NR^a-C(=Y)-NR^aR^b$, $-S(=O)_q-NR^aR^b$, $-NR^a-S(=O)_q-NR^aR^b$, y $-NR^a-NR^aR^b$;

15 cada vez que aparecen R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido, o cuando dos sustituyentes R^a y/o R^b están directamente unidos a un átomo común, pueden estar unidos para formar (i) un oxo ($=O$), tio ($=S$) o imino ($=NR^d$), o (ii) un anillo de 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O , NR^c o S ;

20 cada vez que aparece R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido,

25 cada vez que aparece Y se selecciona independientemente de O , S , y NR^a , y

30 cada vez que aparece q representa independientemente 0, 1 o 2.

D y E se seleccionan independientemente de CH o N ;

35 R^5 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ($=O$), tio ($=S$), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquino sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, $-COOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)ONR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCONR^aR^b$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-N(R^a)N(R^a)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(S)R^b$, $-NR^aC(S)NR^aR^b$, $-SONR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)NR^aR^b$, $-OR^aC(O)OR^b$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-R^aNR^bC(O)R^a$, $-R^aOR^b$, $-R^aC(O)OR^b$, $-R^aC(O)NR^aR^b$, $-R^aC(O)R^b$, $-R^aOC(O)R^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, y $-SO_2R^a$, o cualesquiera dos de R^a y R^b que están unidos directamente a un átomo común pueden estar unidos para formar (i) un oxo ($=O$), tio ($=S$) o imino ($=NR^d$), o (ii) un anillo de 3-14 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O , NR^d o S , en donde

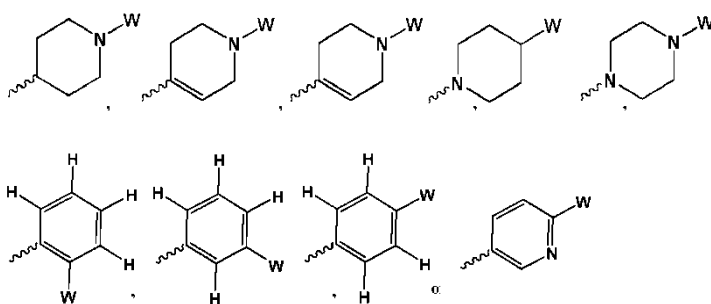
45 cada vez que aparece R^d es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ($=O$), tio ($=S$), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

50 cada vez que aparecen R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k y R^l se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido; o cualesquiera dos de R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l pueden estar unidos para formar (i) un anillo de 3-14 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O , NR' (donde R' es H o alquilo) o S , o (ii) un oxo ($=O$), tio ($=S$) o imino ($=NR'$) (donde R' es H o alquilo); y

60 cada uno de r , s , t y u es 0, 1 o 2, con la condición de que $r+s+t+u \neq 0$,

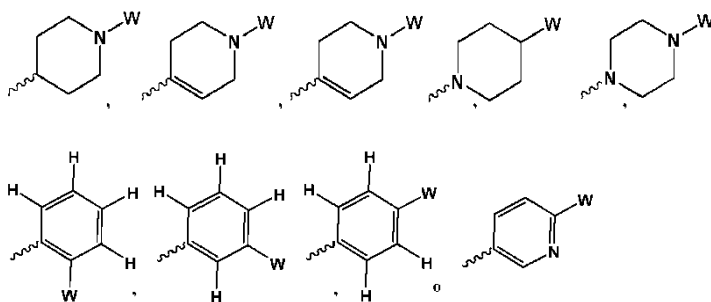
con la condición de que

a) para el compuesto de fórmula (A-III), en donde Z es O o S y X_4 es N o CR^4 , entonces Ar no puede ser



b) para el compuesto de fórmula (A-IV) en donde Z es O o S y X₁ es N o CR¹, entonces Ar no puede ser

5



en donde

10 R¹ y R⁴ son como se han definido antes

W es S(=O)₂-R₁, S(=O)₂-NR_{1a}R₁, -C(=O)-R₁, -C(=O)-O-R₁, -C(=O)-NR_{1a}R₁, -NR_{1a}-S(=O)₂-R₁, halógeno, o un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

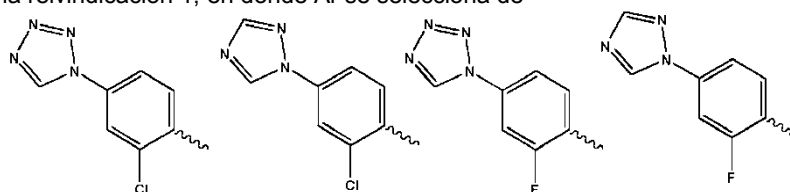
15 R_{1a}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

R₁ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido, arilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

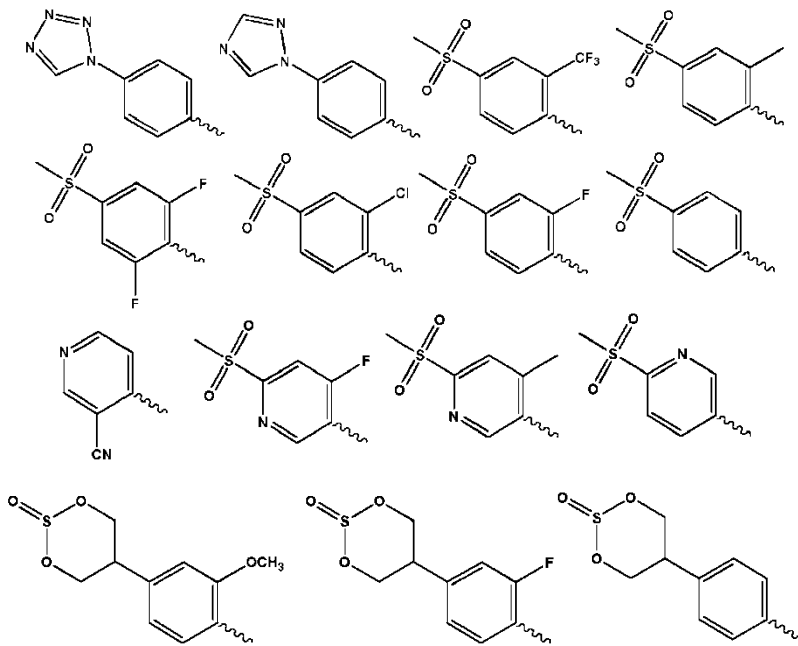
25 y en donde el término sustituido se refiere a una sustitución seleccionada de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₃-C₈, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^yR^z, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, en donde (i) R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, (aril C₆-C₂₀)(alquilo C₁-C₈), cicloalquilo C₃-C₁₂, (cicloalquil C₃-C₁₂)(alquilo C₁-C₈), cicloalqueno C₃-C₈, heteroarilo de 5-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, (heteroaril 5-14)(alquilo C₁-C₈) sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo heterocíclico de 3-15 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; o (heterocicil de 3-15 miembros)(alquilo C₁-C₈) sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

35

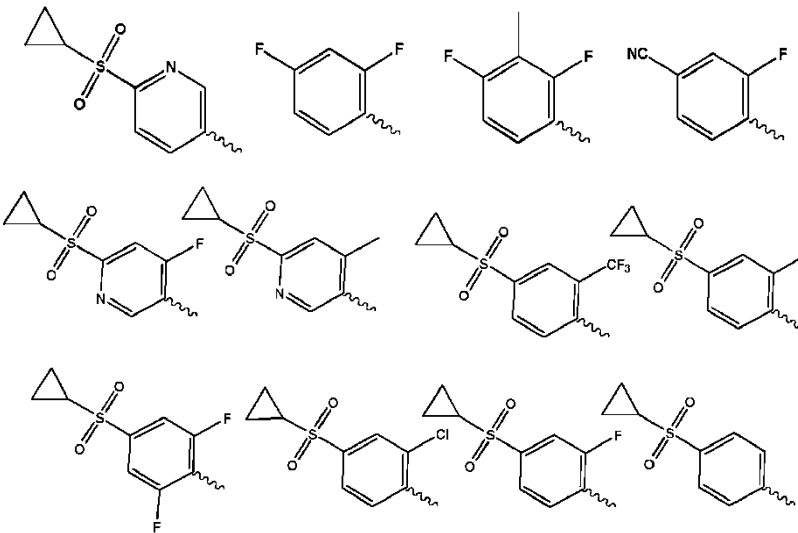
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona de



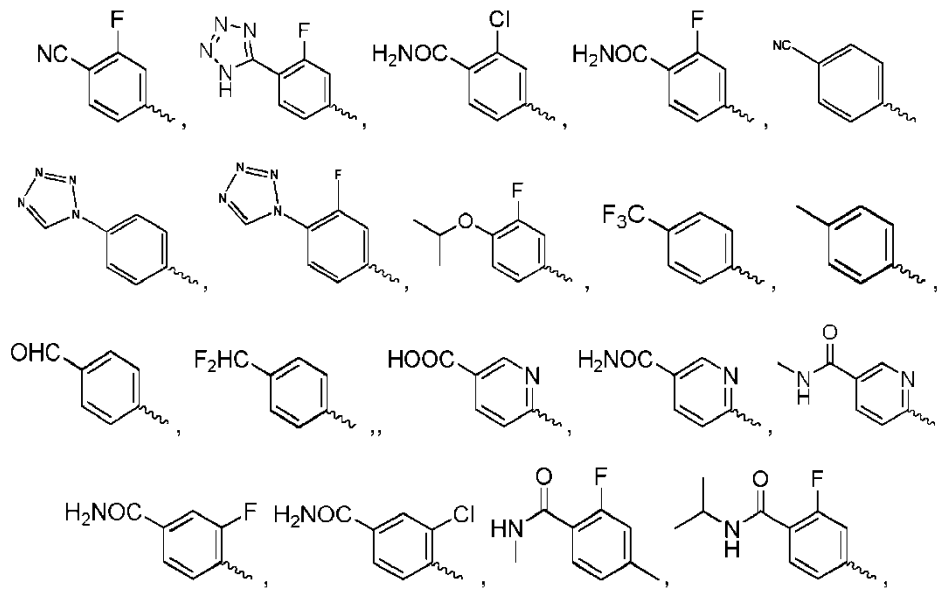
5



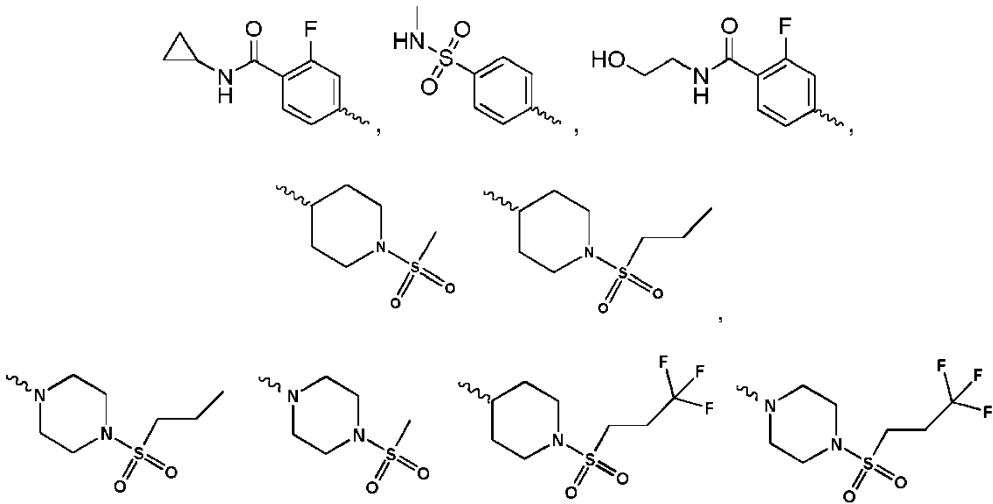
10



15



5



10

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde

Z es O o S;

X¹ es CR¹ o N, y R¹ es H o halógeno;

15

X² en el compuesto de fórmula (A), (A-II), (A-IV), (B), (B-II) o (B-IV) es CH;

X³ en el compuesto de fórmula (A), (A-II), (A-IV), (B), (B-II) o (B-IV) es CH;

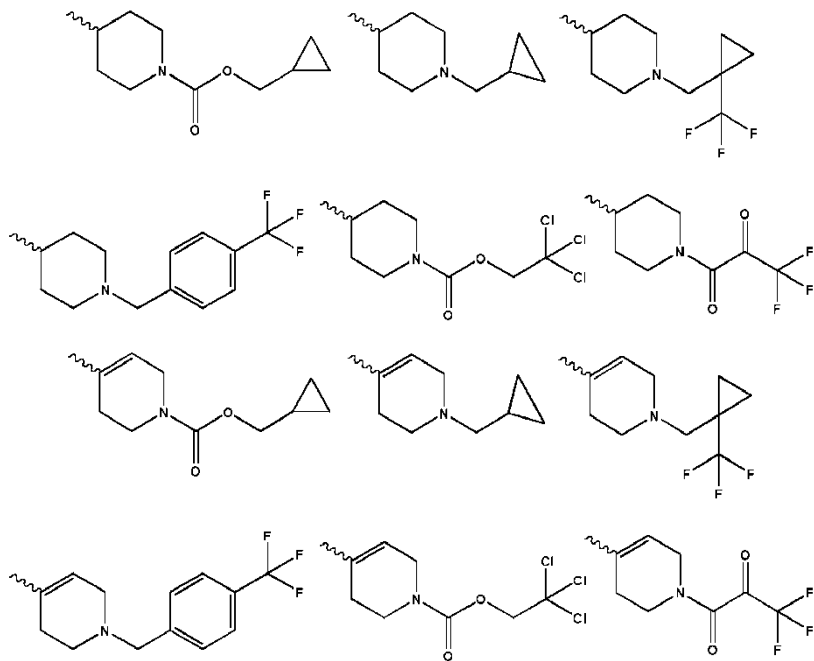
20

X⁴ es CR⁴ o N, y R⁴ es H o halógeno; y

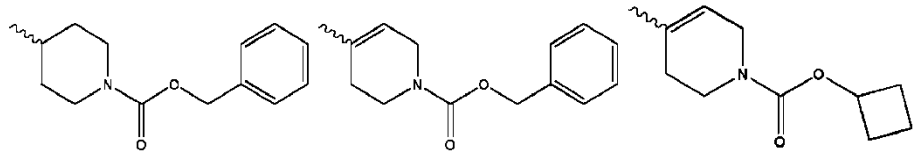
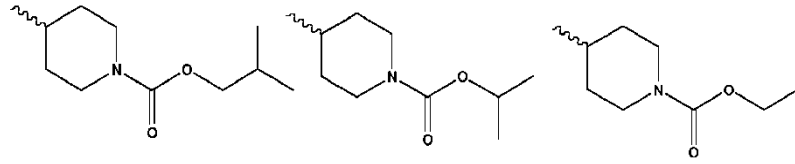
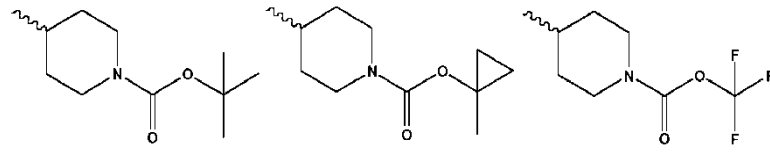
X es N.

25

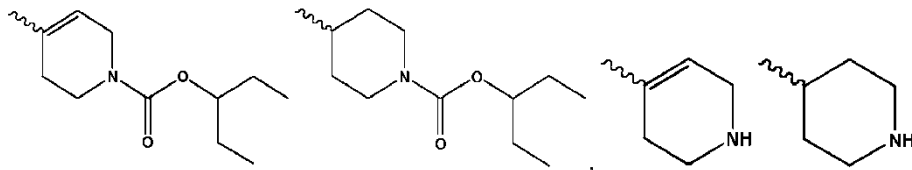
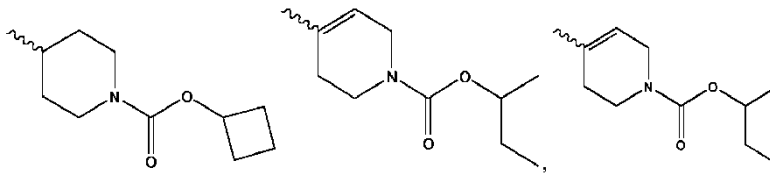
4. Un compuesto de la reivindicación 1-2 o 3, en donde Cy¹ se selecciona de



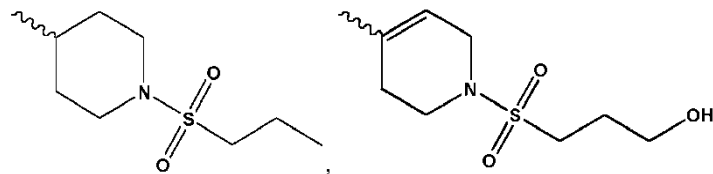
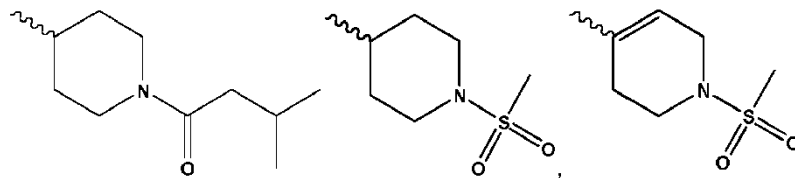
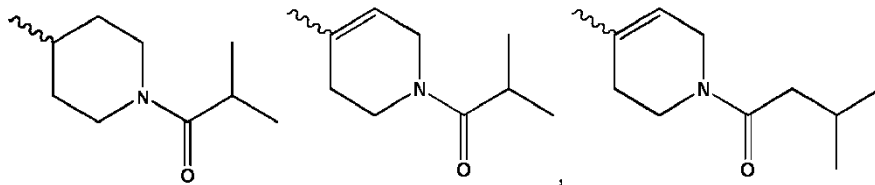
30



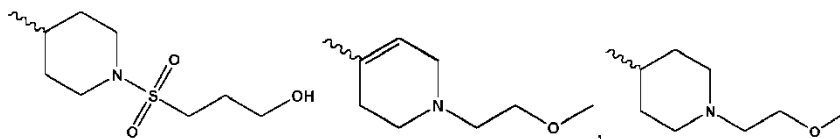
5

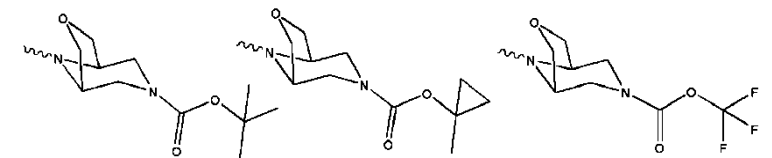
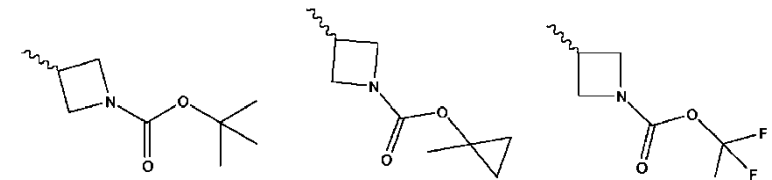
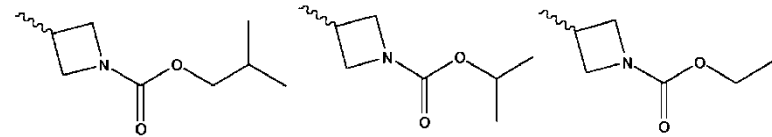
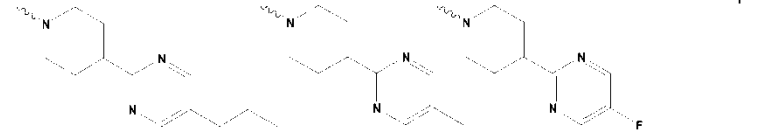
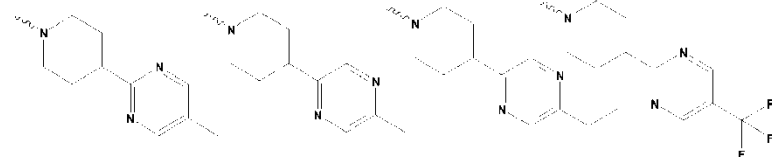
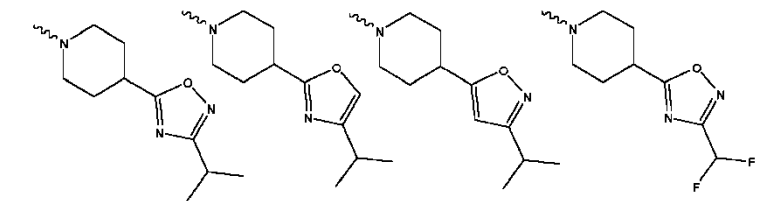
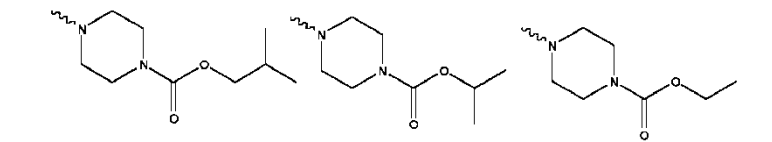
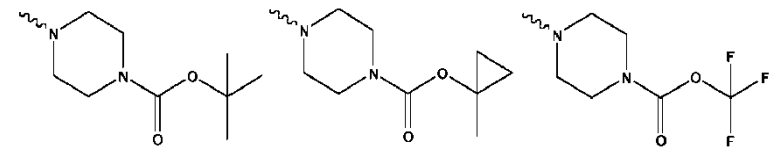
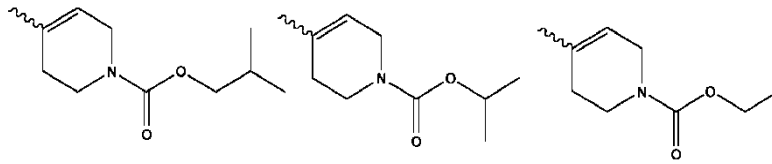
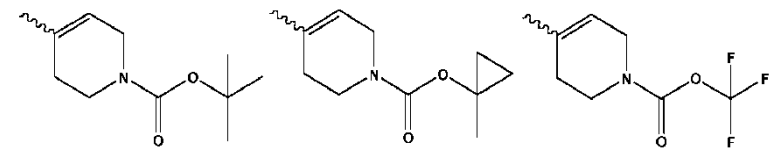


10



15

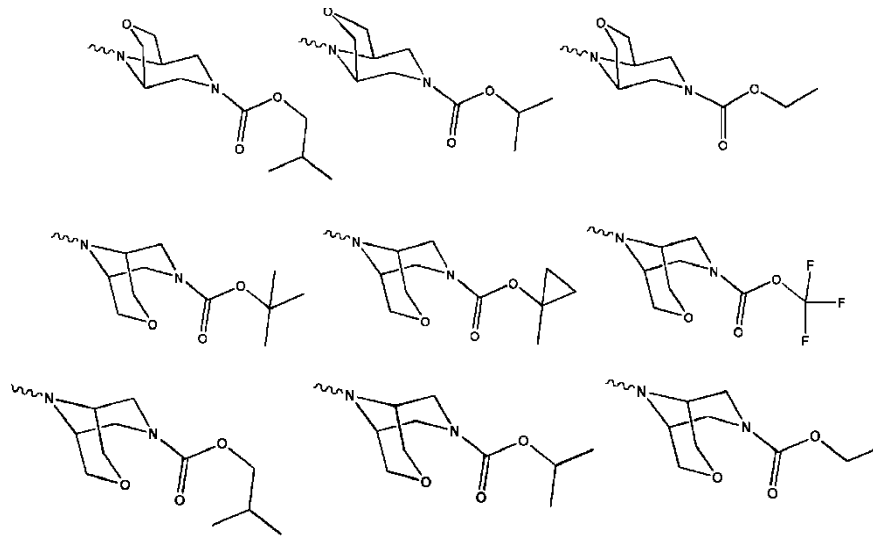




5

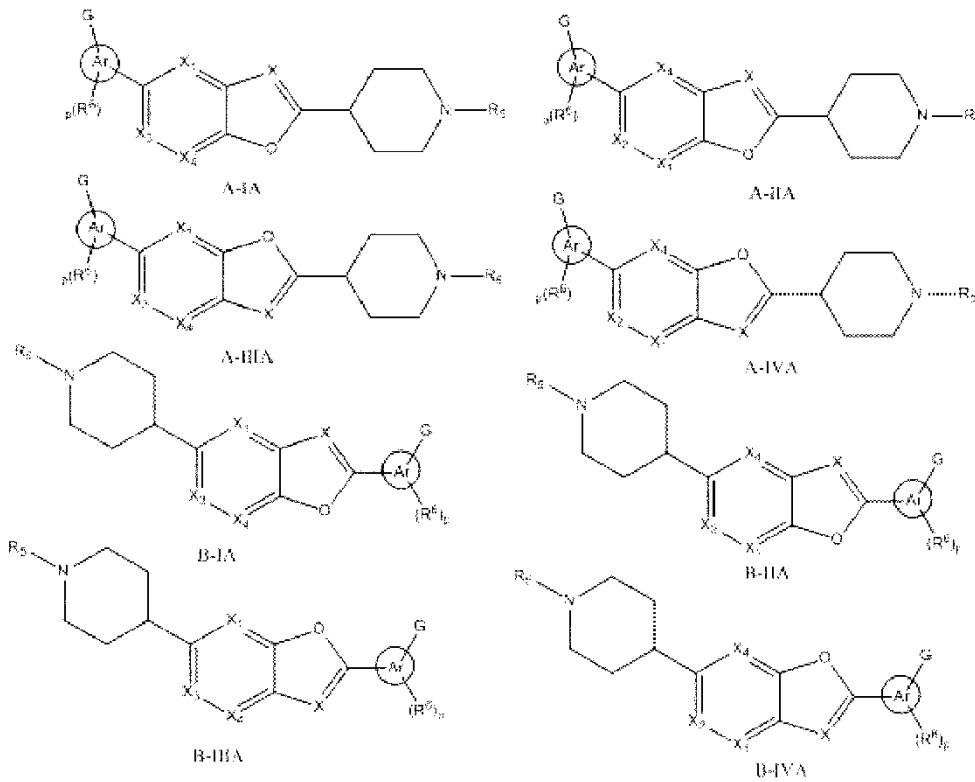
10

15



5

5. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (A-IA), (A-IIA), (A-IIIa), (A-IVA), (B-IA), (B-IIA), (B-IIIa) o (B-IVA):

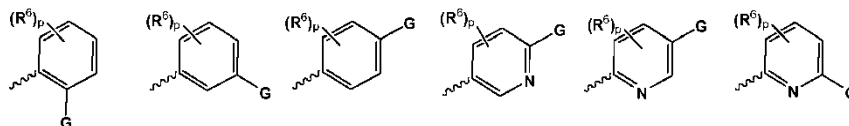


10

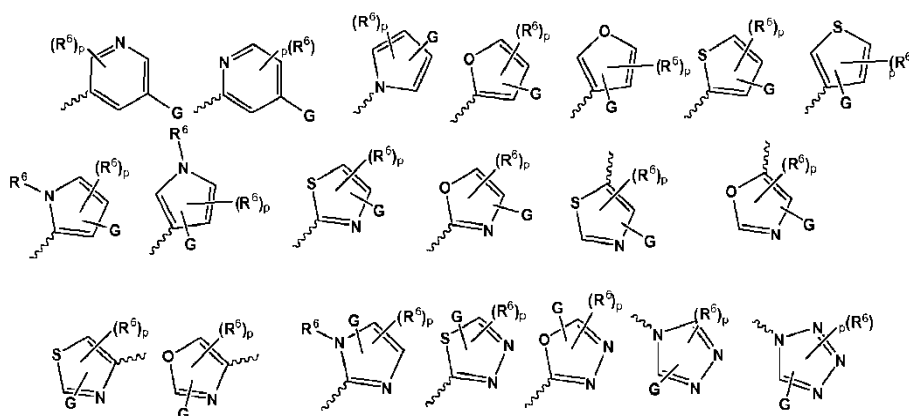
o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos,

15 en donde

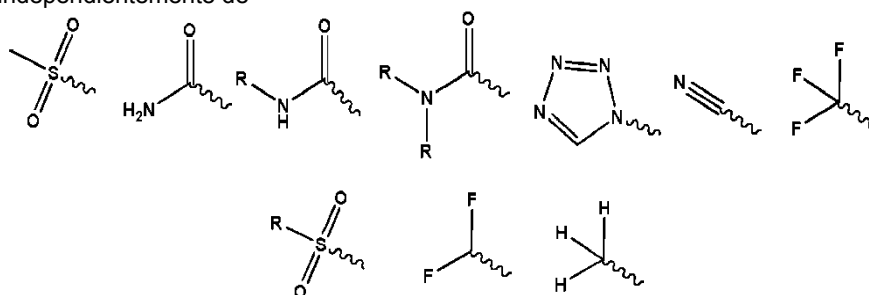
Ar es



20



5 G se selecciona independientemente de



10 R es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido,

X^1 es CR^1 o N; X^2 es CR^2 o N; X^3 es CR^3 o N y X^4 es CR^4 o N;

15 X es CR o N;

20 cada vez que aparecen R, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b$, $-C(=Y)-NR^aR^b$, $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b$, $-S(=O)_q-NR^aR^b$, $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b$, $-NR^aR^b-NR^aR^b$;

25 cada vez que aparecen R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido, o cuando dos sustituyentes R^a y/o R^b están unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar (i) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR^d), o (ii) un anillo de 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^c o S;

30 cada vez que aparece R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C_{3-6} sustituido o no sustituido;

35 cada vez que aparece Y se selecciona independientemente de O, S y NR^a;

40 cada vez que aparece q representa independientemente 0, 1 o 2,

45 R⁵ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, $-COOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)ONR^aR^b$,

-NR^aR^b, -NR^aCONR^aR^b, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -(=N-N(R^a)R^b), -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(S)R^b, -NR^aC(S)NR^aR^b, -SONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -OR^a, -OR^aC(O)NR^aR^b, -OR^aC(O)OR^b, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -R^aNR^bC(O)R^a, -R^aOR^b, -R^aC(O)OR^b, -R^aC(O)NR^aR^b, -R^aC(O)R^b, -R^aOC(O)R^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, y -ONO₂, o cualesquiera dos de R^a y R^b que están directamente unidos a un átomo común, pueden estar unidos para formar (i) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR^d), o (ii) un anillo de 3-14 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^d o S, en donde

cada vez que aparece R^d es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, y -ONO₂, o cualesquiera dos de R^d que están directamente unidos a un átomo común, pueden estar unidos para formar (i) un anillo de 3-14 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR' (donde R' es H o alquilo) o S, o (ii) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR'); y

cada vez que aparece R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k y R^l se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C₃₋₆ sustituido o no sustituido; o cualesquiera dos de R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^l pueden estar juntos para formar (i) un anillo de 3-14 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR' (donde R' es H o alquilo) o S, o (ii) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR') (donde R' es H o alquilo);

R⁶ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, -COOR^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)ONR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aCONR^aR^b, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -(=N-N(R^a)R^b), -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(S)R^b, -NR^aC(S)NR^aR^b, -SONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -OR^a, -OR^aC(O)NR^aR^b, -OR^aC(O)OR^b, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -R^aNR^bC(O)R^a, -R^aOR^b, -R^aC(O)OR^b, -R^aC(O)NR^aR^b, -R^aC(O)R^b, -R^aOC(O)R^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, y -ONO₂;

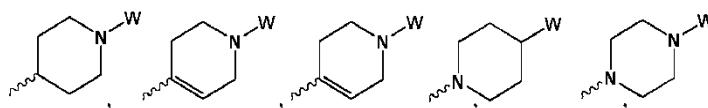
cada vez que aparecen R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalqueno C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o cuando dos sustituyentes R^a y/o R^b están unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar (i) un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR^d), o (ii) un anillo de 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^d o S;

cada vez que aparece R^d es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, y -ONO₂;

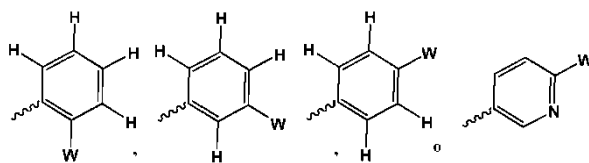
p es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que

a) para el compuesto de fórmula (A-III A), en donde Z es O o S y X₄ es N o CR⁴, entonces Ar-G no puede ser

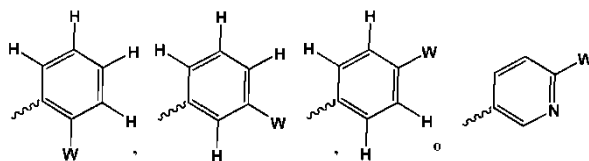
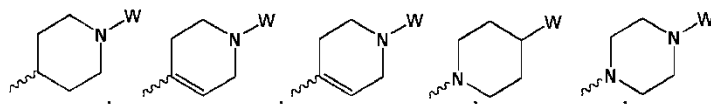


60



b) para el compuesto de fórmula (A-IVA) en donde Z es O o S y X₁ es N o CR¹, entonces Ar-G no puede ser

5



10 en donde

R¹ y R⁴ es como se ha definido antes

15 W es S(=O)₂-R₁, S(=O)₂-NR_{1a}R₁, -C(=O)-R₁, -C(=O)-O-R₁, -C(=O)-NR_{1a}R₁, -NR_{1a}-S(=O)₂-R₁, halógeno, o un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{1a}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

20 R₁ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido, arilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o un heterociclo de 4 a 10 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

25 y en donde el término sustituido se refiere a una sustitución seleccionada de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₃-C₈, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, en donde (i) R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, (aril C₆-C₂₀)(alquilo C₁-C₈), cicloalquilo C₃-C₁₂, (cicloalquil C₃-C₁₂)(alquilo C₁-C₈), cicloalqueno C₃-C₈, heteroarilo de 5-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, (heteroaril 5-14)(alquilo C₁-C₈) sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo heterocíclico de 3-15 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; o (heterociclo de 3-15 miembros)(alquilo C₁-C₈) que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

35

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en donde

40 X¹ es CR¹ o N y R¹ es H o halógeno;

X² en el compuesto de fórmula (A-IIA), (A-IVA), (B-IIA) o (B-IVA) es CH;

X³ en el compuesto de fórmula (A-IA), (A-III A), (B-IA) o (B-III A) es CH;

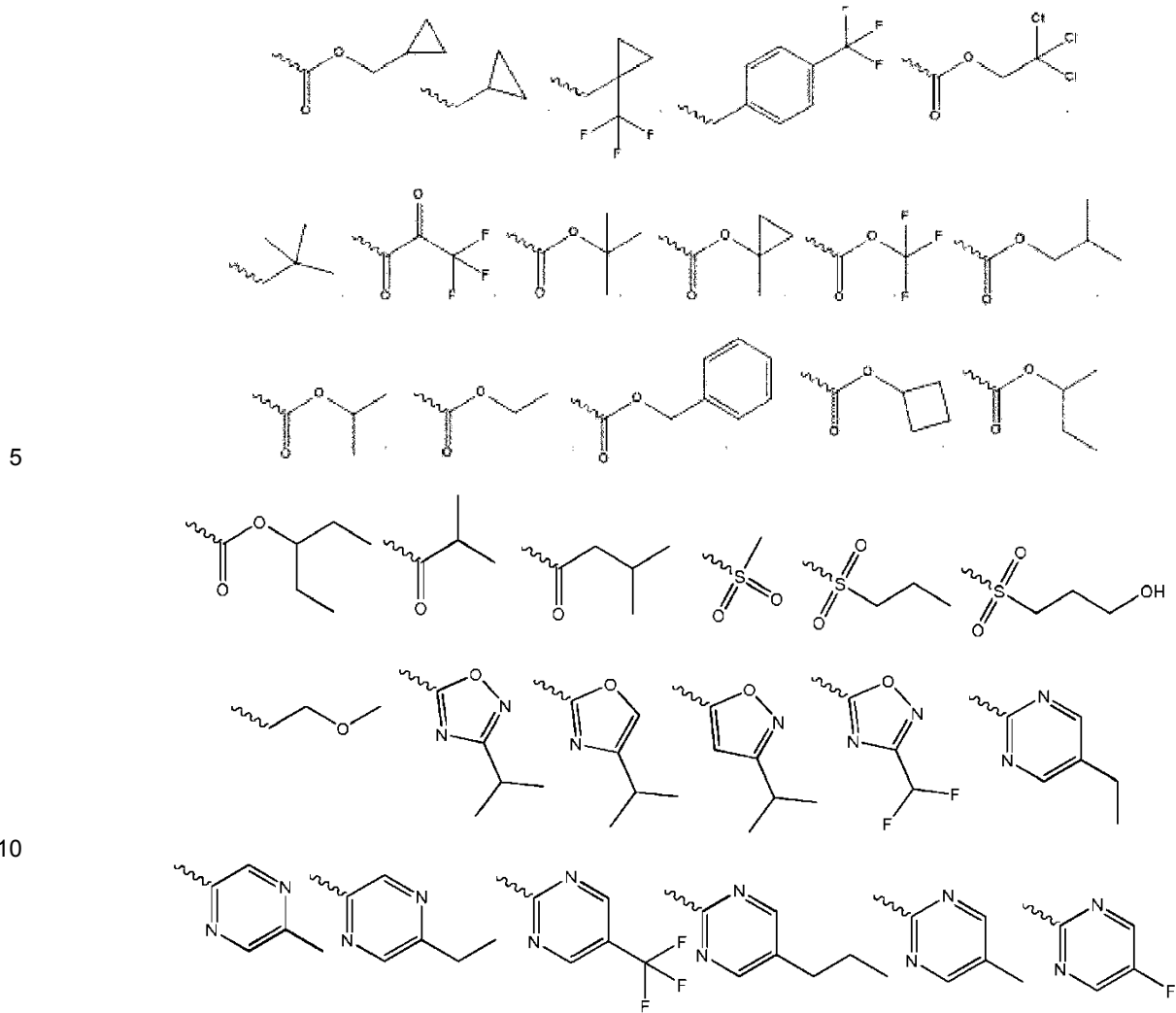
45

X⁴ es CR⁴ o N, y R⁴ es H o halógeno; y

X es CR o N.

50

7. Un compuesto de la reivindicación 5 o 6, en donde R⁵ se selecciona de



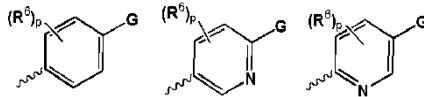
8. Un compuesto de la reivindicación 5-6 o 7, en donde

15 R^5 es $-C(O)OC(CH_3)_3$ o $-C(O)OCH(CH_3)_2$;

p es 0 o 1;

20 R^6 es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido o $-OR^a$; en donde R^a es alquilo sustituido o no sustituido; y

Ar-G se selecciona de



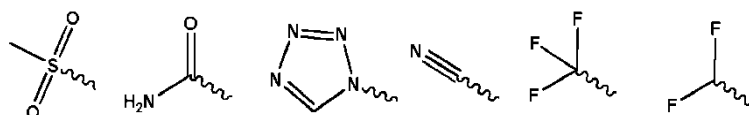
25 9. Un compuesto de la reivindicación 8, en donde

R^5 es $-C(O)OC(CH_3)_3$ o $-C(O)OCH(CH_3)_2$;

p es 1;

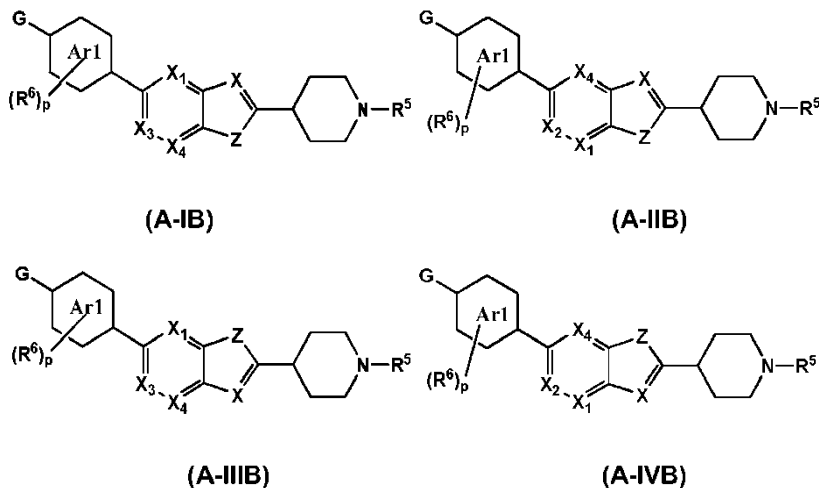
30 R^6 es $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-OCH_3$; y

G se selecciona independientemente de



10. Un compuesto de la reivindicación 5-8 o 9, en donde X¹ es CH o CF; X es N o CH; y Z es S u O.

5 11. Un compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (A-IB), (A-IIB), (A-IIIB) y (A-IVB)

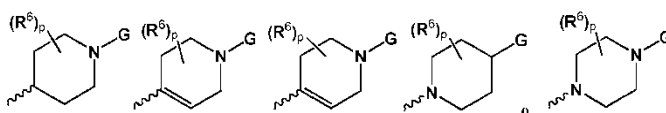


10 o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos,

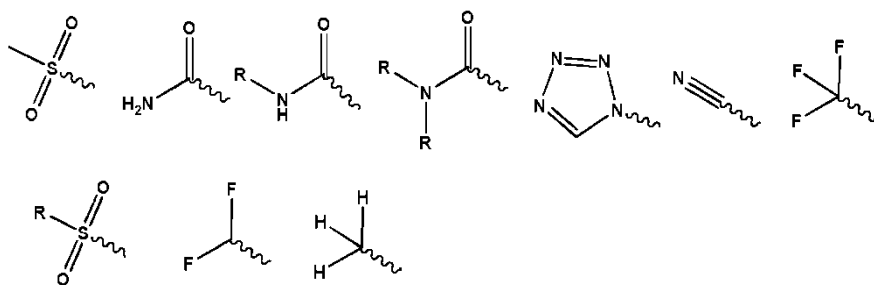
en donde

15 Z es O o S

Ar1-G es



20 G se selecciona independientemente de



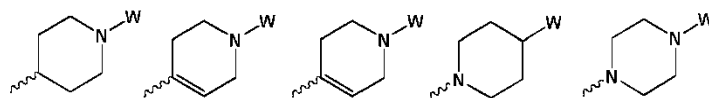
25 p es 0, 1-7 o 8;

X¹ es CR¹ o N; X² es CR² o N; X³ es CR³ o N, y X⁴ es CR⁴ o N;

30 X es CR o N;

35 cada vez que aparecen R, R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalqueno C₃₋₆ sustituido o no sustituido, -OR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=Y)-R^a, -CR^aR^b-C(=Y)-R^a, -CR^aR^b-Y-CR^aR^b-, -C(=Y)-NR^aR^b-, -N R^aR^b-C(=Y)-N R^aR^b-, -S(=O)_q-NR^aR^b-, -NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-, -NR^aR^b-NR^aR^b-;

b) para el compuesto de fórmula (A-IVB) en donde Z es O o S y X₁ es N o CR¹, entonces Ar1-G no puede ser



5 en donde

R¹ y R⁴ es como se ha definido antes

10 W es S(=O)₂-R₁, S(=O)₂-NR_{1a}R₁, -C(=O)-R₁, -C(=O)-O-R₁, -C(=O)-NR_{1a}R₁, -NR_{1a}-S(=O)₂-R₁, halógeno, o un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{1a}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

15 R₁ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido, arilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o un heterociclilo de 4 a 10 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

20 12. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

- 2- [1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol;
 4-{5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{6-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 25 4-{7-fluoro-5-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il} piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[5-(4-cianofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{5-[4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 30 4-{5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[3-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 2-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol;
 35 4-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{5-[3-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[3-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[5-(4-carbamoil-3-chlorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 40 4-{5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de ciclobutilo;
 4-{5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de *sec*-butilo;
 4-{5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de pentan-3-ilo;
 5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol;
 45 4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-[5-(4-formilfenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[4-(difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-[5-(4-carbamoil-3-chlorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 50 1-{4-[5-(2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidin-1-il}-2-metilpropan-1-ona;
 4-{6-[4-(difluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 ácido 6-{2-[1-(isopropoxycarbonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}nicotínico;
 5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol;
 4-[5-(5-carbamoilpiridin-2-il)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-[5-(4-carbamoil-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 55 4-[5-(4-carbamoil-2-chlorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 2-Fluoro-4-{2-[1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}benzamida;
 1-{4-[5-(2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]benzo[d]oxazol-2-il]piperidin-1-il}-3-metilbutan-1-ona;
 5-[2-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol;
 4-{5-[3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 60 2-Fluoro-4-[2-(1-isobutirilpiperidin-4-il)benzo[d]oxazol-5-il]benzamida;
 4-[6-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[3-fluoro-4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[3-fluoro-4-(isopropilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

- 4-{5-[4-(*N*-metilsulfamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[6-(metilcarbamoil)piridin-3-il]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{5-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil]benzo[d]oxazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 5 2-Fluoro-4-{2-[1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}benzamida;
 4-[5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzofuran-2-il]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 2-fluoro-4-{2-[1-(propilsulfonil)piperidin-4-il]benzo[d]oxazol-5-il}benzamida;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 10 2,2,2-trifluoroacetato de 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-(piperidin-4-il)benzo[d]oxazol;
 5-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol[.];
 4-{7-fluoro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 15 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 20 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de isobutilo;
 25 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]tiazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 4-(2-*p*-tolilbenzo[d]oxazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
 3-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil}propan-1-ol;
 3-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil}propan-1-ol;
 30 3-{4-[2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidin-1-ilsulfonil}propan-1-ol;
 4-[2-(4-carbamoil-3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]benzo[d]oxazol;
 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]benzo[d]oxazol-6-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo
 4-{2-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]benzo[d]oxazol-5-il}piperazine-1-carboxilato de isopropilo;
 35 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[5,4-*b*]piridin-6-il}-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo; y
 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[5,4-*b*]piridin-6-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales y mezclas de los mismos.

- 45 15. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para usar en el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos asociados con el receptor GPR119, que comprende administrar a un sujeto mamífero que necesite prevención, inhibición, y opcionalmente un agente terapéutico adicional, en donde:

- 50 (a) las enfermedades o trastornos asociados con el receptor GPR119 se seleccionan del grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa inadecuada, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, síndrome X, hipertensión, insuficiencia pancreática de células beta, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, neuropatía periférica, enfermedad arterial coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, retinopatía diabética, síndrome metabólico, una afección relacionada con diabetes mellitus, infarto de miocardio, deficiencia del aprendizaje, deterioro de la memoria un trastorno neurodegenerativo, una afección mejorada mediante el aumento de un nivel sanguíneo de GLP-1 en un individuo con un trastorno neurodegenerativo, daño cerebral excitotóxico causado por convulsiones epilépticas graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada a priones, accidente cerebrovascular, enfermedad de la motoneurona, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, obesidad, retraso en la cicatrización de heridas, función anormal del corazón, isquemia miocárdica, HDL bajos, LDL altos, isquemia no cardiaca, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con proteasa del VIH y glaucoma;

65

- 5 (b) el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes reductores de lípidos, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca y tratamiento para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

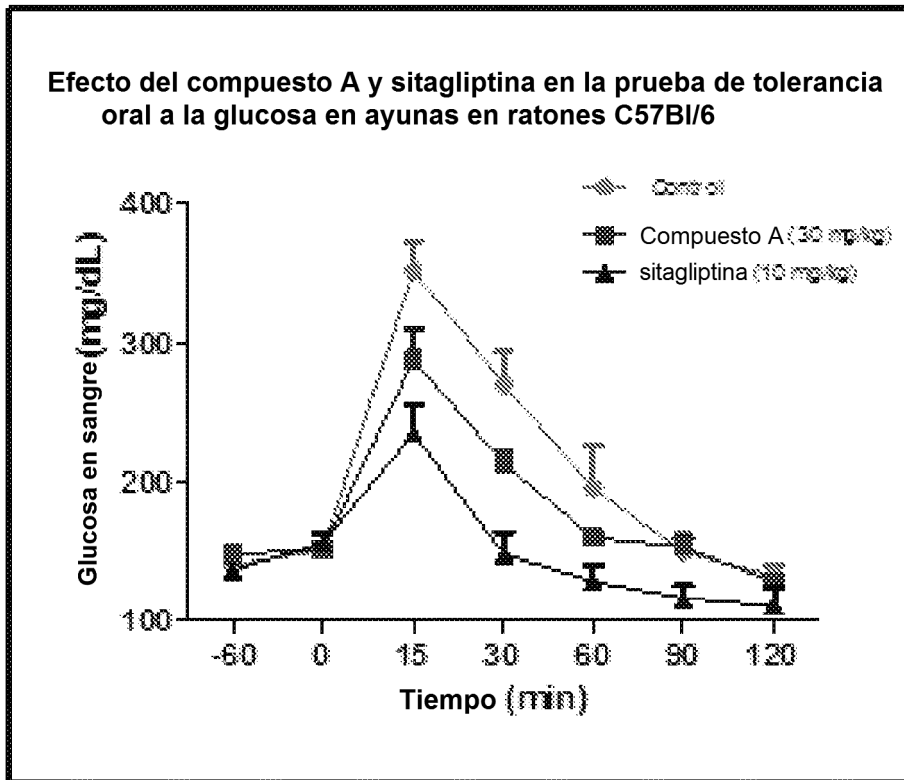


Figura 1

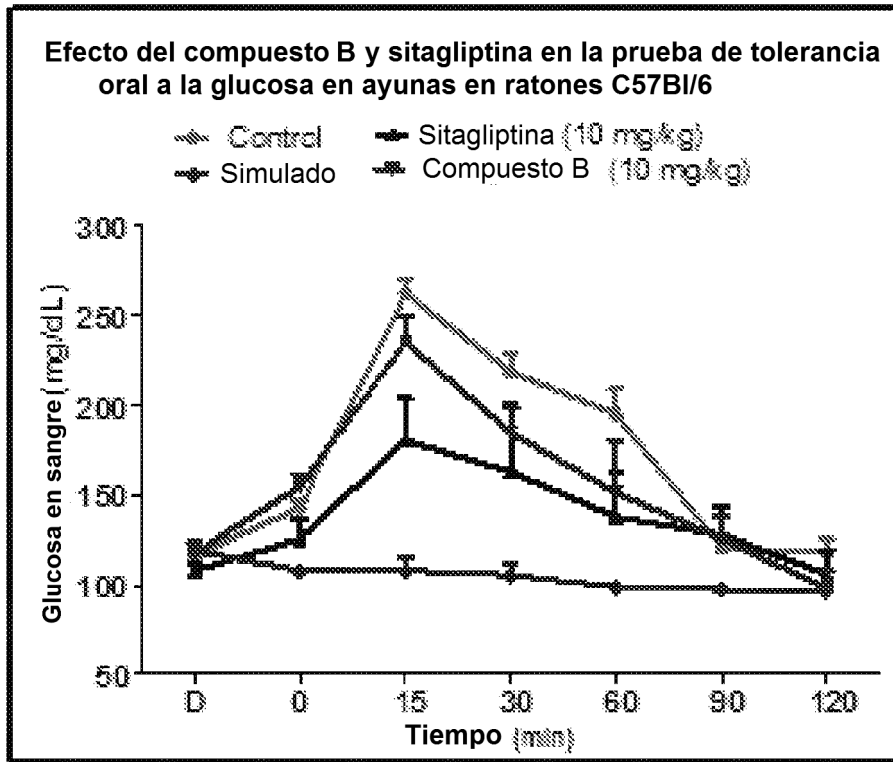


Figura 2