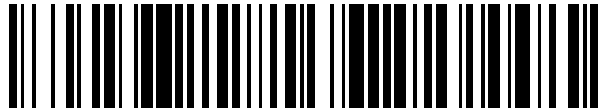


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 705**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014 PCT/JP2014/068435**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15005429**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14823220 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3020718**

54 Título: **Inhibidor de PDE4 novedoso**

30 Prioridad:

10.07.2013 WO PCT/JP2013/068902

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

29.05.2019

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**KIKUCHI, CHIKA;
TABATA, YUJI;
YAMAKAWA, TAKERU;
MATSUHIRA, TAKASHI;
WATANABE, NAOKO;
KUBOTA, NATSUKI y
KANEDA, KAORI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 714 705 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

Inhibidor de PDE4 novedoso

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un inhibidor de PDE4.

Técnica anterior

10 La fosfodiesterasa (PDE) es una enzima que desempeña un papel importante en el proceso de degradación e inactivación de nucleótidos cíclicos (cAMP o cGMP), que son segundos mensajeros importantes. La PDE que degrada cAMP se clasifica en algunas isozimas, entre las cuales el tipo 4 PDE (PDE4) es una enzima de degradación de cAMP primaria presente en muchas células inflamatorias en inmunocitos (véase el documento no de patente 1).

15 Se sabe que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias en las que está implicado TNF- α o similares, debido a la supresión de la producción o liberación de diversas citocinas, tales como TNF- α , que desempeña un papel importante en cascadas de inflamación (véase el documento no de patente 1). Además, se ha notificado que los inhibidores de PDE4 muestran efectos no solo sobre la inflamación en el aparato respiratorio sino también inflamación en la piel y, adicionalmente, se ha notificado que también muestran efectos sobre enfermedades mentales (véase el documento no de patente 1).

20 Hasta ahora se ha usado teofilina conocida como inhibidor de PDE en el tratamiento de asma (véase el documento no de patente 2). En los últimos años, se ha aprobado roflumilast, que es un potente inhibidor de PDE4 y se ha usado como fármaco terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en Europa y en los Estados Unidos (véase el documento no de patente 3) y, adicionalmente, también se ha sugerido la eficacia para neumonía intersticial (fibrosis pulmonar idiopática, etc.) en modelos de animales (véase el documento no de patente 4). Además, se ha notificado que apremilast, que es un inhibidor de PDE, es eficaz para artritis psoriásica y psoriasis vulgar en ensayos clínicos (véase el documento no de patente 5). Además, se han llevado a cabo ensayos clínicos de inhibidores de PDE4 para diversas enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, reumatismo, dermatitis atópica y sarcoidosis) y, adicionalmente, también se han indicado sus posibilidades para lupus eritematoso sistémico en ensayos no clínicos (véanse los documentos no de patente 1 y 6). Además, entre los inhibidores de PDE4, hay muchos compuestos que tienen efectos centrales, y también ha habido informes sobre los efectos sobre la depresión, enfermedad de Parkinson, trastornos de la memoria y el aprendizaje y enfermedad de Alzheimer (véanse los documentos no de patente 1 y 6). Los ejemplos de enfermedades sobre las que es probable que los inhibidores de PDE4 muestren efectos tal como se describió anteriormente incluyen asma, EPOC, neumonía intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, reumatismo, dermatitis atópica, artritis psoriásica, psoriasis vulgar, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, depresión, trastornos de la memoria y el aprendizaje, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

45 Además, aunque la actividad contra serotonina 5-HT₃ de un compuesto que tiene una estructura similar a la de un derivado de benzoxazol, que es el principio activo de la presente invención, se describe, por ejemplo, en los documentos de patente 1 y 2, no hay ninguna descripción sobre tener actividad inhibitoria de PDE4. Los documentos WO 01/58896 y WO2009/050242 divulgan inhibidores de PDE4 con un resto benzoxazol.

Lista de referencias**50 Bibliografía de patente**

Documento de patente 1: JP 6-345744 A

Documento de patente 2: JP 10-29987 A

55 Bibliografía no de patente

Documento no de patente 1: Dyke H. J. y Montana J. G, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 1-13, 2002

60 Documento no de patente 2: Spina D, British Journal of Pharmacology, 155, 308-315, 2008

Documento no de patente 3: Klaus F. R., British Journal of Pharmacology, 163, 53-67, 2011

Documento no de patente 4: Cortijo J *et al.*, British Journal of Pharmacology, 156, 534-544, 2009

65 Documento no de patente 5: Amadeu G y Richard S. R., Expert Opin. Ther. Patents, agosto de 2013, vol. 23, n.º 8,

997-1016.

Documento no de patente 6: Kumar N. *et al.* BMC Medicine, 11, 96, 2013

5 Sumario de la invención

Problema técnico

10 Sin embargo, estos inhibidores de PDE4 también incluyen muchos compuestos que tienen emetogenicidad, y también se han notificado efectos secundarios dependientes de la concentración tales como vómitos y náuseas. Por tanto, se han demandado inhibidores de PDE4 que puedan evitar estos efectos secundarios y se considera que tales fármacos pueden servir como excelentes agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades inflamatorias (enfermedades respiratorias y enfermedades de la piel) y enfermedades del sistema nervioso central.

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga excelente actividad inhibidora de PDE4 y sea útil como fármaco farmacéutico.

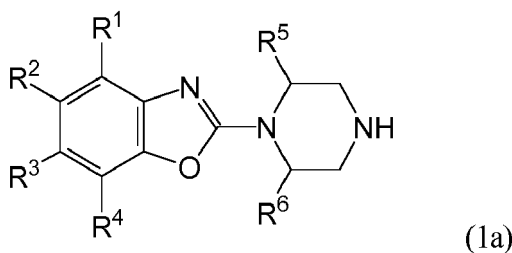
Solución al problema

20 El presente inventor ha llevado a cabo estudios diligentes para alcanzar el objetivo y por consiguiente ha completado la presente invención descubriendo que un derivado de benzoxazol que tiene un anillo de piperazina, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene excelente actividad inhibidora de PDE4.

Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente:

25

[1] Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



30 en la que

R¹-R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de

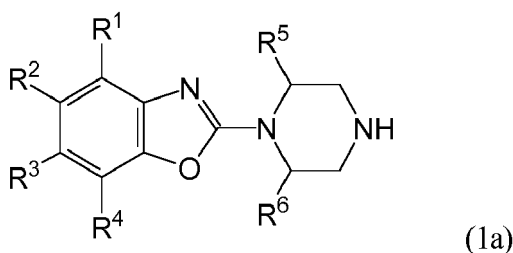
- 35 (i) H, halógeno, hidroxilo, ciano, di-(alquil C₁₋₆)amino, mono y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, y
- (ii) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquilo C₇₋₁₁ mono o policíclico heterociclilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, cicloalquilamino C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociclilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆ e hidroxiaminocarbonilo;

40 cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

45 y R²-R⁴ pueden ser adicionalmente carboxilo, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se definió anteriormente; y

50 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆ con la condición de que (i) se excluye que R¹-R⁴ sean todos H y (ii) se excluye que R⁵ y R⁶ sean ambos H.

[2] Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento:



en la que

5 R¹-R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de

(i) H, halógeno, hidroxilo, ciano, di-(alquil C₁₋₆)amino, mono y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, y

10 (ii) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociclilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, cicloalquilamino C₃₋₇, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquiloxilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociciloxilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆ e hidroxiaminocarbonilo;

15 cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, aminocarbonilo, oxo, nitro, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

20 y R²-R⁴ pueden ser adicionalmente carboxilo, o alquiloicarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se definió anteriormente; y

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆ y R⁶ es alquilo C₁₋₆, o R⁵ es alquilo C₁₋₆ y R⁶ es H o alquilo C₁₋₆.

25 [3] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en [1] como principio activo.

[4] El compuesto para su uso tal como se define en [2] o la composición farmacéutica definida en [3], en el que el compuesto es eficaz en un método de tratamiento de una enfermedad provocada por PDE4, seleccionándose la enfermedad de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, reumatismo, dermatitis atópica, artritis psoriásica, psoriasis vulgar, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, depresión, trastornos de la memoria y el aprendizaje, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

Realizaciones preferidas de la invención son tal como se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas y/o en la siguiente descripción detallada.

35 Efectos ventajosos de la invención

El compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable de la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de PDE4 y es útil en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades provocadas por PDE4. Los ejemplos de las enfermedades provocadas por PDE4 incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, reumatismo, dermatitis atópica, artritis psoriásica, psoriasis vulgar, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, depresión, trastornos de la memoria y el aprendizaje, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

45 Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento se describirán específicamente los términos usados en la presente memoria descriptiva.

50 En la presente memoria descriptiva, el átomo de halógeno se refiere a F, Cl, Br o I.

En la presente memoria descriptiva, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isoamilo y *n*-hexilo y se prefieren metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, grupo *n*-butilo o isobutilo.

55 En la presente memoria descriptiva, cicloalquilo C₃₋₇ se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y se prefieren

ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 En la presente memoria descriptiva, arilo C_{6-10} monocíclico o policíclico se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico que tiene 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo y se prefiere fenilo.

10 En la presente memoria descriptiva, aralquilo C_{7-11} monocíclico o policíclico se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico que tiene 7-11 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen bencilo y naftilmetilo y se prefiere bencilo.

15 En la presente memoria descriptiva, heterocíclico de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico se refiere a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen grupo tetrahidrofuranilo, pirrolidilo, piperidilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridilo, pirimidilo, aziridinilo, tetrazolilo, quinolilo e isoquinolilo y se prefiere pirrolidilo, morfolinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo o pirimidilo.

20 En la presente memoria descriptiva, di-(alquil C_{1-6})amino se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C_{1-6} mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen dimetilamino, dietilamino y metiletilamino y se prefieren dimetilamino o dietilamino.

25 En la presente memoria descriptiva, cicloalquilamino C_{3-7} se refiere a un grupo amino sustituido con cicloalquilo C_{3-7} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino y se prefiere ciclopentilamino.

En la presente memoria descriptiva, alquiloxilo C_{1-6} se refiere a un grupo compuesto por un átomo de oxígeno sustituido con alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, e isobutoxilo y se prefieren metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, o isopropoxilo.

30 En la presente memoria descriptiva, cicloalquiloxilo C_{3-7} se refiere a un grupo compuesto por un átomo de oxígeno sustituido con cicloalquilo C_{3-7} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo y ciclohexiloxilo y se prefieren ciclopentiloxilo o ciclohexiloxilo.

35 En la presente memoria descriptiva, ariloxilo C_{6-10} monocíclico o policíclico se refiere a un grupo compuesto por un átomo de oxígeno sustituido con el grupo arilo C_{6-10} monocíclico o policíclico mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen feniloxilo y naftiloxilo y se prefiere feniloxilo.

40 En la presente memoria descriptiva, aralquiloxilo C_{7-11} monocíclico o policíclico se refiere a un grupo compuesto por un átomo de oxígeno sustituido con aralquilo C_{7-11} monocíclico o policíclico mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen benciloxilo y naftilmetiloxilo y se prefiere benciloxilo.

45 En la presente memoria descriptiva, heterocicloxilo de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico se refiere a un grupo compuesto por un átomo de oxígeno sustituido con el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen tiazoliloxilo y oxazoliloxilo y se prefiere tiazoliloxilo.

En la presente memoria descriptiva, alquiltio C_{1-6} se refiere a un grupo compuesto por un átomo de azufre sustituido con alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio e isopropiltio y se prefiere metiltio.

50 En la presente memoria descriptiva, alquilsulfonilo C_{1-6} se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo y se prefiere un metilsulfonilo.

55 En la presente memoria descriptiva, alquilcarbonilo C_{1-6} se refiere a un grupo carbonilo sustituido con alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen acetilo, *n*-etilcarbonilo, propilcarbonilo y butilcarbonilo y se prefiere acetilo.

60 En la presente memoria descriptiva, mono-(alquil C_{1-6}) aminocarbonilo se refiere a un grupo aminocarbonilo sustituido con un alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo y propilaminocarbonilo y se prefieren metilaminocarbonilo o etilaminocarbonilo.

65 En la presente memoria descriptiva, di-(alquil C_{1-6}) aminocarbonilo se refiere a un grupo aminocarbonilo sustituido con dos alquilos C_{1-6} mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo y dipropilaminocarbonilo y se prefieren dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo.

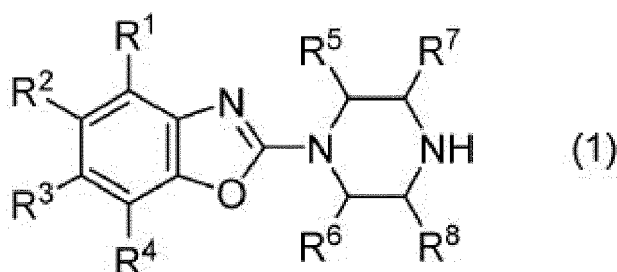
En la presente memoria descriptiva, alquiloxicarbonilo C_{1-6} se refiere a un grupo carbonilo sustituido con alquiloxilo

C₁₋₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo y se prefiere etoxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, hidroxiaminocarbonilo se refiere a un grupo carbonilo sustituido con amino sustituido con hidroxilo.

En la presente memoria descriptiva, un sustituyente para el término "opcionalmente sustituido" puede ser cualquier sustituyente siempre que sea un grupo que puede sustituir en cada grupo, y cada grupo puede tener uno o más sustituyentes. Los ejemplos del grupo que puede sustituir en cada grupo incluyen un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀. El hidroxi-alquilo C₁₋₆ se refiere, por ejemplo, a alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y es, por ejemplo, hidroximetilo. Además, los ejemplos de alquilo C₁₋₆ sustituido con un átomo de flúor incluyen trifluorometilo y trifluoroetilo, y los ejemplos de alquilo C₁₋₆ sustituido con un átomo de flúor incluyen trifluorometoxilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



En la fórmula (1), el grupo representado por R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y es preferiblemente hidrógeno, flúor, yodo, ciano, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio o metilsulfonilo, más preferiblemente hidrógeno, flúor, yodo, ciano, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio o metilsulfonilo.

En la fórmula (1), el grupo representado por R² es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y es preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, pirrolidilo o tienilo, más preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o tienilo.

En la fórmula (1), el grupo representado por R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y es preferiblemente hidrógeno, flúor, yodo, hidroxilo, ciano, metilo, trifluorometilo o metoxilo, más preferiblemente hidrógeno, flúor, ciano o metilo.

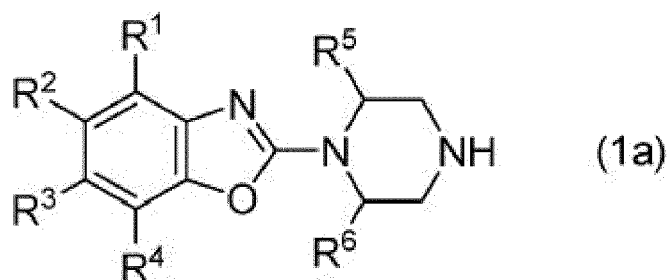
En la fórmula (1), el grupo representado por R⁴ es hidrógeno, halógeno, carboxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₁ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, di-(alquilo C₁₋₆)amino, cicloalquilamino C₃₋₇ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, heterocicliloxilo de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y un azufre, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, mono-(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo, di-(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o hidroxiaminocarbonilo opcionalmente sustituido y es preferiblemente hidrógeno, bromo, carboxilo, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, ciclohexilmetilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, hidroximetilfenilo, fluorofenilo, bencilo, naftilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidilo, oxopirrolidilo, piperidilo, oxazolidinilo, grupo oxooxazolidinilo, morfolinilo, tienilo, fluorotienilo, clorotienilo, furanilo, metilfuranilo, pirazolilo, metilpirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, clorotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, hidroximetiltiazolilo, carbamoiltiazolilo, nitrotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, triazolilo, piridilo, cloropiridilo, fluoropiridilo, cianopiridilo, metilpiridilo, pirimidilo, aziridinilo, tetrazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dimetilamino, dietilamino, ciclohexilamino, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopropiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, feniloxilo, tiazoliloxilo, metilsulfonilo, acetilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

dietilaminocarbonilo, etoxicarbonilo o hidroxiaminocarbonilo, más preferiblemente hidrógeno, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, hidroximetilfenilo, fluorofenilo, pirrolidilo, morfolinilo, tienilo, fluorotienilo, clorotienilo, furanilo, pirazolilo, metilpirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, clorotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, hidroximetiltiazolilo, carbamoiltiazolilo, nitrotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, cloropiridilo, fluoropiridilo, cianopiridilo, metilpiridilo, pirimidilo, dimetilamino, dietilamino, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, metilsulfonilo o etoxicarbonilo.

En la fórmula (1), los grupos representados por R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y son preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-butilo o isobutilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

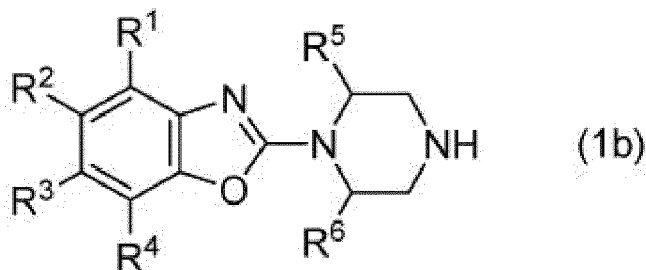
En la fórmula (1), los grupos representados por R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y son hidrógeno o metilo.

Según una realización preferida de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto representado por la fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



En este caso, en la fórmula (1a), R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₁ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, di-(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilamino C₃₋₇ opcionalmente sustituido, alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, aralquiloxilo C₇₋₁₁ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, heterociciloxilo de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, mono-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido e hidroxiaminocarbonilo opcionalmente sustituido, y R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Sin embargo, se excluyen el caso en el que R¹ es carboxilo, el caso en el que R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno al mismo tiempo y el caso en el que R⁵ y R⁶ son hidrógeno al mismo tiempo.

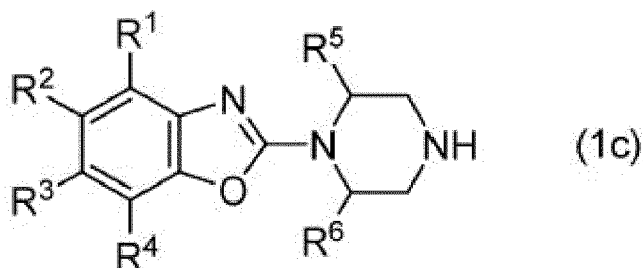
Además, el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto representado por la fórmula (1b) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



En este caso, en la fórmula (1b), R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, carboxilo, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, hidroximetilo, ciclohexilmetilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, hidroximetilfenilo, fluorofenilo, bencilo, naftilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilo, oxopirrolidilo, piperidilo, oxazolidinilo, oxooxazolidinilo, morfolinilo, tienilo, fluorotienilo, clorotienilo, furanilo, metilfuranilo, pirazolilo, metilpirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, clorotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, hidroximetiltiazolilo, carbamoiltiazolilo, nitrotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, triazolilo, piridilo, cloropiridilo, fluoropiridilo, cianopiridilo, metilpiridilo, pirimidilo, aziridinilo, tetrazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dimetilamino, dietilamino, ciclopentilamino, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, trifluorometoxilo,

ciclopropilmetoxilo, ciclopropiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, feniloxilo, tiazoliloxilo, metiltio, metilsulfonilo, acetilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etoxicarbonilo e hidroxiaminocarbonilo, R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-butilo o isobutilo, y R^7 y R^8 son hidrógeno al mismo tiempo. Sin embargo, se excluyen el caso en el que R^1 es carboxilo, el caso en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno al mismo tiempo y el caso en el que R^5 y R^6 son hidrógeno al mismo tiempo.

Además, el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto representado por la fórmula (1c) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



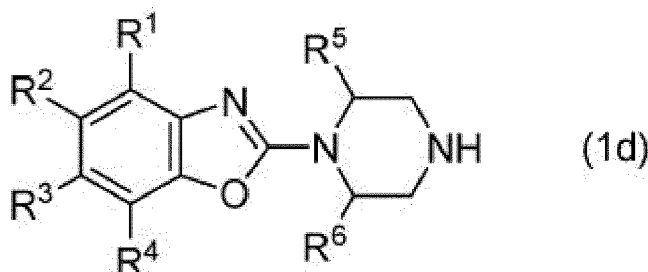
En este caso, en la fórmula (1c), R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, hidroximetilfenilo, fluorofenilo, pirrolidilo, morfolinilo, tienilo, fluorotienilo, clorotienilo, furanilo, pirazolilo, metilpirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, clorotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, hidroximetiltiazolilo, carbamoiltiazolilo, nitrotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, cloropiridilo, fluoropiridilo, cianopiridilo, metilpiridilo, pirimidilo, dimetilamino, dietilamino, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, metiltio, metilsulfonilo y etoxicarbonilo, y R^5 y R^6 son cada uno un hidrógeno o metilo. Sin embargo, se excluyen el caso en el que R^1 es carboxilo, el caso en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno al mismo tiempo y el caso en el que R^5 y R^6 son hidrógeno al mismo tiempo.

Además, en la fórmula (1c), es preferible que R^2 deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y R^5 y R^6 deban ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Además, en la fórmula (1c), es más preferible que R^2 deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, pirrolidilo y tienilo, y R^5 y R^6 deban ser cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo.

Además, en la fórmula (1c) es adicionalmente preferible que R^2 deba ser un grupo seleccionado de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y tienilo, y R^5 y R^6 deban ser cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

Particularmente, el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto representado por la fórmula (1d) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



En este caso, en la fórmula (1d), R^1 es un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido y alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, R^2 es un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, R^3 es un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, R⁴ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, carboxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₁ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, di-(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilamino C₃₋₇ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo C₅₋₇ de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, mono-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido e hidroxiaminocarbonilo opcionalmente sustituido, y R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆, con la condición de que se excluye el caso en el que R⁵ y R⁶ son hidrógeno al mismo tiempo.

En la fórmula (1d), es preferible que R¹ deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, yodo, ciano, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio y metilsulfonilo, R² deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, pirrolidilo y tienilo, R³ deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, yodo, hidroxilo, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxilo, R⁴ deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, bromo, carboxilo, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, ciclohexilmetilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, hidroximetilfenilo, fluorofenilo, bencilo, naftilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilo, oxopirrolidilo, piperidilo, oxazolidinilo, oxoxazolidinilo, morfolinilo, tienilo, fluorotienilo, clorotienilo, furanilo, metilfuranilo, pirazolilo, metilpirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, clorotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, hidroximetiltiazolilo, carbamoiltiazolilo, nitrotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, triazolilo, piridilo, cloropiridilo, fluoropiridilo, cianopiridilo, metilpiridilo, pirimidilo, aziridinilo, tetrazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilamino, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopropiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, feniloxilo, tiazoliloxilo, metilsulfonilo, acetilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etoxicarbonilo e hidroxiaminocarbonilo, y R⁵ y R⁶ deban ser cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo.

Además, en la fórmula (1d), es más preferible que R¹ deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, yodo, ciano, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio y metilsulfonilo, R² deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y tienilo, R³ deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, ciano y metilo, R⁴ deba ser un grupo seleccionado de hidrógeno, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, hidroximetilfenilo, fluorofenilo, pirrolidilo, grupo morfolinilo, tienilo, fluorotienilo, clorotienilo, furanilo, pirazolilo, metilpirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, clorotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, hidroximetiltiazolilo, nitrotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, cloropiridilo, fluoropiridilo, cianopiridilo, metilpiridilo, pirimidilo, dimetilamino, dietilamino, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, metilsulfonilo y etoxicarbonilo, y R⁵ y R⁶ deban ser cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

Los ejemplos del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos, aunque no se pretende limitar la presente invención a estos ejemplos específicos:

- (S)-5-cloro-7-isopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-acetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- meso-5-cloro-2-(2,6-cis-dimetilpiperazin-1-il)-7-metilbenzoxazol,
- (S)-5-fluoro-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-bromo-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-isopropoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-etoxicarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-etil-2-(2-isopropilpiperazin-1-il)benzoxazol,
- (S)-5-cloro-7-etil-2-(2-isobutilpiperazin-1-il)benzoxazol,

- (S)-2-(2-*n*-butilpiperazin-1-il)-5-cloro-7-etilbenzoxazol,
5 (S)-5-cloro-7-etil-2-(2-etilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-idrossimetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-7-(furan-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)benzoxazol,
15 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenilbenzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(morfolin-1-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piperidin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
25 (S)-5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-dietilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-dimetilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
30 (S)-5-cloro-7-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(ciclopentilossi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-7-etossi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-*n*-propossi benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-ciclopentil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
40 (S)-7-*n*-butil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
45 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(ossazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(1H-imidazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
50 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-4-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-5-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-metilfuran-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-7-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
60 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-3-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-4-il)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-7-ciclohexil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoxazol,

(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoxazol,
5 (S)-5-cloro-7-isobutil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-idroksimetilfenil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-7-(1H-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(ciclohexiloksi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
15 (S)-5-cloro-7-(ciclopropilmetoksi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(isotiazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-7-(5-idroksimetiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirimidin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-clorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
25 (S)-5-cloro-7-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
30 (S)-5-cloro-7-(6-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-cianotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-metiltiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(2-clorotiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-7-(5-carbamoiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(3-cianopiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-fluorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
45 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-metilpiridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-metiltiazol-4-il)benzoxazol,
50 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenoksibenzoazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oksopirrolidin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oksosazolidin-3-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-clorotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
60 (S)-7-bencil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-(idroksimetil)tiazol-4-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-iloksi)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-nitrotiazol-2-il)benzoxazol,

(S)-5-cloro-7-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
5 5-cloro-2-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol,
15 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-4,5-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
25 (S)-4,5-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
30 (S)-5-cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-n-propilbenzoxazol,
35 (S)-5-cloro-7-dimetilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-dietilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-7-idrossiaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-carboxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-metilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
45 (S)-5-cloro-7-etilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
50 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-7-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(metoximetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
60 (S)-5-cloro-7-(isoxazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(isoxazol-5-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-7-bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
65 (S)-5-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,

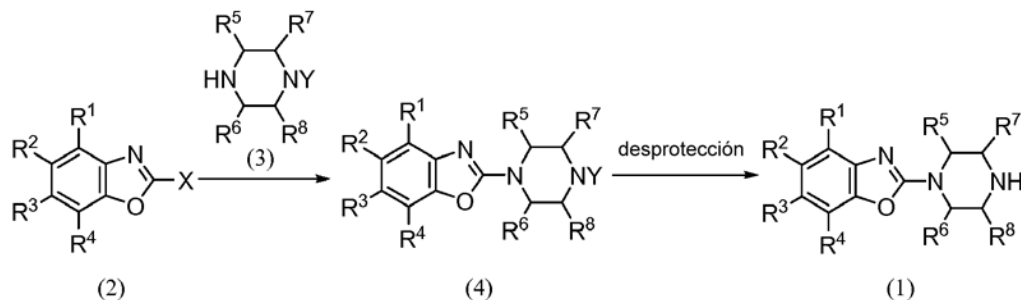
- (S)-5-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
5 (S)-5-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
10 (S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
15 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5,6-trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5,6-trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
25 (S)-4,5,6-trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
(S)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol,
30 (S)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
45 (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
50 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
60 (S)-5-cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-4-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol,

- (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(metilsulfonil)benzoxazol,
5 (S)-5-cloro-4-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenil-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-4-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metiltio)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metilsulfonil)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
15 (S)-6-bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
25 (R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
30 (R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-metoxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-6-hidroxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-4-bromo-6-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
40 (S)-6-cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(R)-6-cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-6-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
45 (S)-5-bromo-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-ciano-7-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
50 (S)-5-cloro-6,7-dimetoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
55 (S)-7-metil-5-(pirrolidin-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-7-metil-5-(tiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
60 (R)-5-cloro-7-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(R)-5-cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
65 (R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,

(R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol, y

(R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol.

5 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente realización puede producirse mediante diversos métodos, pero puede producirse mediante un método típico mostrado a continuación.



10 Se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2) [en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que aquellos en la fórmula (1), incluyendo también formas preferibles, y X es un grupo saliente tal como halógeno, tiol, *p*-toluenosulfoniloxilo, grupo trifluorometanosulfoniloxilo o fenoxilo] con una diamina cíclica representada por la fórmula (3) [en la que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados que aquellos en la fórmula (1), incluyendo también formas preferibles, e Y es un grupo protector para el grupo amino] a 1-50 equivalentes con respecto al número molar del compuesto representado por la fórmula (2) para obtener un compuesto representado por la fórmula (4) [en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados que aquellos en la fórmula (1), incluyendo también formas preferibles, e Y tiene el mismo significado que en la fórmula (3)], y posteriormente puede retirarse Y, que es un grupo protector, mediante un método adecuado para así obtener el compuesto representado por la fórmula (1). Por ejemplo, puede usarse un grupo *terc*-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene ((John Wiley and Sons, Inc.), 1991) como grupo protector para el grupo amino.

25 Puede usarse diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares como disolvente usado en el método de producción. La temperatura de reacción es de -50 °C a 200 °C, preferiblemente 0 °C - 150 °C, y el tiempo de reacción está en el intervalo de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 20 horas. Con el propósito de fomentar la reacción o con el propósito de llevar a cabo la reacción en condiciones leves, puede añadirse un aditivo (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) al método de producción.

30 El compuesto representado por la fórmula (4) producido mediante este método puede derivatizarse para dar otro compuesto que se encuentra dentro del alcance de la presente invención sometiendo cada sustituyente (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8) a conversión de grupo funcional. Los ejemplos incluyen la introducción de un grupo funcional mediante diversas reacciones de acoplamiento o similares usando un catalizador de metal. Los ejemplos típicos de las reacciones de acoplamiento incluyen acoplamiento de Kumada-Tamao-Corriu, acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille, acoplamiento de Suzuki-Miyaura, acoplamiento de Negishi y acoplamiento de Buchwald-Hartwig.

35 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente realización puede existir en forma de una sal de adición de ácido además de la forma de una base libre. Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen: sales de hidrácidos halogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; sales de ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico y ácido carbónico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hidroxiaacético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido butírico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido fórmico y ácido málico; sales de aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico; sales de ácidos alquilsulfónicos tales como ácido metanosulfónico; y sales de ácidos arilsulfónicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico.

40 Dado que el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente realización puede tener uno o dos o más átomos de carbono asimétricos según el tipo de un sustituyente, formas ópticamente activas y diastereómeros basados en los uno o dos o más átomos de carbono asimétricos, mezclas arbitrarias de los mismos, racematos y similares están todos incluidos en el alcance de la presente invención. Además, también se incluyen hidratos o disolventes correspondientes en el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. Los ejemplos de los solvatos incluyen solvatos de isopropanol.

55 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente realización puede usarse como inhibidor de PDE4.

Una realización alternativa de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo. La composición farmacéutica de la presente realización permite cualquiera de vías de administración oral y parenteral y puede administrarse a un humano o a un animal no humano. Por tanto, la composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente realización o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo se prepara para dar una forma de dosificación apropiada según una vía de administración.

Los ejemplos de la composición farmacéutica incluyen específicamente: formulaciones orales tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones y jarabes; y formulaciones parenterales tales como inyecciones, inhalantes, formulaciones para administraciones rectales, supositorios, lociones, pulverizaciones, pomadas, cremas y parches.

Estas diversas formulaciones pueden fabricarse mediante métodos convencionales usando un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un colorante y similares habitualmente usados en el campo farmacéutico.

El contenido del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente realización difiere dependiendo de su forma de dosificación y es habitualmente del 0,01-50 % en masa, preferiblemente del 0,05-20 % en masa, con respecto a la masa total de la composición farmacéutica en cuanto a una forma libre. La forma de dosificación se determina de manera apropiada según cada caso individual teniendo en consideración la edad, peso corporal y sexo de un paciente, diferencia en cuanto a la enfermedad, el grado de síntomas, etc., y es habitualmente de 0,1-1000 mg, preferiblemente 1-300 mg, al día en un adulto, que se administran una vez al día o en varias porciones divididas al día.

25 Ejemplos

A continuación se describirá la presente invención en más detalle con referencia a ejemplos, sin embargo, la presente invención no se limita a esos ejemplos. Se describirán como ejemplos de referencia métodos de producción de compuestos de materiales de partida usados en los ejemplos.

A continuación en el presente documento, las abreviaturas usadas en los ejemplos y ejemplos de referencia tienen el siguiente significado.

35 APCI: ionización química a presión atmosférica

9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano

DMF: N,N-dimetilformamida

40 DMSO: dimetilsulfóxido

ESI: ionización por electropulverización

45 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

Me4t-butylXphos: 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triosopropilbifenilo

MIDA: ácido *N*-metiliminodiacético

50 EM: espectro de masas

n: normal

55 RockPhos: 2-(di-*terc*-butilfosfino)-3-metoxi-6-metil-2'-4'-6'-triosopropil-1,1'-bifenilo

terc: terciario

RuPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo

60 (S)-Tol BINAP: (S)-(-)-2,2'-bis(di-para-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

THF: tetrahidrofurano

XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

65 WSCI: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Ejemplo de referencia 1

5-Cloro-7-isopropil-2-mercaptobenzoxazol

5

(a) 4-Cloro-2-isopropilfenol

Se disolvieron 2-isopropilfenol (1,36 g), 2-aminopiridina (75 mg, 0,08 equivalentes) y cloruro de sulfurilo (803 μ l, 1,0 equivalente) en tolueno (20 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 65 °C durante 23 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, acetato de etilo:hexano = 1:15) para obtener 1,29 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,27 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,14-3,21 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(b) 4-Cloro-2-isopropil-6-nitrofenol

Se disolvió 4-cloro-2-isopropilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 1(a) (1,29 g) en ácido acético (4,8 ml) y se añadió una disolución preparada por separado de ácido nítrico (una disolución mixta de ácido nítrico al 70 % (477 μ l) y ácido acético (1,2 ml)) gota a gota al mismo con enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición gota a gota, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se añadió agua a la misma y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, acetato de etilo:hexano = 1:15) para obtener 882 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,38-3,45 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,97 (1H, s).

(c) 2-Amino-4-cloro-6-isopropilfenol

Se disolvió 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 1(b) (881 mg) en ácido acético (8,8 ml) y etanol (8,8 ml), se añadió platino al 5 % sobre sulfuro de carbono (264 mg) al mismo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Se separó la materia insoluble mediante filtración y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 745 mg del compuesto del título.

40

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,03-3,10 (1H, m), 6,63-6,65 (2H, m).

(d) 5-Cloro-7-isopropil-2-mercaptobenzoxazol

Se disolvió 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 1(c) (745 mg) en etanol (13,4 ml), se añadieron disulfuro de carbono (6,7 ml) e hidróxido de potasio (120 mg) al mismo y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 60 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente mediante destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y después se añadió agua al residuo y se acidificó adicionalmente con ácido clorhídrico 5 N. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó para obtener 937 mg del compuesto del título.

50

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,33 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,28-3,35 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2 Hz).

EM (ESI) m/z: 228 (M+H)⁺.

55

Ejemplo de referencia 2

5-Cloro-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Cloro-2-metoxi-6-nitrofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-cloro-2-metoxifenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-4-cloro-6-metoxifenol

65

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-2-metoxi-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 2(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,84 (3H, s), 6,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(c) 5-Cloro-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-6-metoxifenol obtenido en el ejemplo de referencia 2(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 216 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3

15

7-Acetil-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol

(a) 3'-Amino-5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 5'-cloro-2'-hidroxi-3'-nitroacetofenona en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,59 (3H, s), 4,02-4,04 (2H, s.a.), 6,83 (1H, s), 7,08 (1H, s), 12,41 (1H, s).

25 (b) 7-Acetil-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 3'-amino-5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona obtenida en el ejemplo de referencia 3(a) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,75 (3H, s), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 228 (M+H)⁺.

35 Ejemplo de referencia 4

5-Fluoro-7-metil-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Fluoro-2-metil-6-nitrofenol

40

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-fluoro-2-metilfenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-4-fluoro-6-metilfenol

45

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-fluoro-2-metil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 4(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,16 (3H, s), 6,16-6,20 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 2,4, 10,0 Hz).

50

EM (ESI) m/z: 142 (M+H)⁺.

(c) 5-Fluoro-7-metil-2-mercaptobenzoxazol

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-fluoro-6-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 4(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,42 (3H, s), 6,78-6,86 (2H, m).

60 EM (ESI) m/z: 184 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 5

5-Bromo-7-metil-2-mercaptobenzoxazol

65

(a) 4-Bromo-2-metil-6-nitrofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-bromo-2-metilfenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-4-bromo-6-metilfenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-bromo-2-metil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 5(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,15 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,71 (1H, s).

(c) 5-Bromo-7-metil-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-bromo-6-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 5(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,36 (3H, s), 7,21 (1H, s), 7,31 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de referencia 6

5-Cloro-7-isopropoxi-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Cloro-2-isopropoxifenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-isopropoxifenol en lugar de 2-isopropilfenol.

(b) 4-Cloro-2-isopropoxi-6-nitrofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-cloro-2-isopropoxifenol obtenido en el ejemplo de referencia 6(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(c) 2-Amino-4-cloro-6-isopropoxifenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-2-isopropoxi-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 6(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(d) 5-Cloro-7-isopropoxi-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-6-isopropoxifenol obtenido en el ejemplo de referencia 6(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,31 (6H, d, $J = 2$ Hz), 4,85 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,03 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 242 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo de referencia 7

5-Cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Cloro-2-etilfenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-etilfenol en lugar de 2-isopropilfenol.

(b) 4-Cloro-2-etil-6-nitrofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-cloro-2-etilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 7(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(c) 2-Amino-4-cloro-6-etilfenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-2-etil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 7(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(d) 5-Cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-6-etilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 7(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

Ejemplo de referencia 8

10 5-Cloro-7-ciano-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Cloro-2-ciano-6-nitrofenol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 5-cloro-2-hidroxibenzonitrilo en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-4-cloro-6-cianofenol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-2-ciano-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 8(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 5-Cloro-7-ciano-2-mercaptobenzoxazol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-6-cianofenol obtenido en el ejemplo de referencia 8(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 209 (M-H)⁻.

30 Ejemplo de referencia 9

7-Bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-cloro-6-nitrofenol

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-clorofenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-clorofenol

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 8(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-clorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 8(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 262 (M-H)⁻.

50 Ejemplo de referencia 10

7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol

55 (a) 6-Bromo-4-cloro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenol

(b) 2-Bromo-4-cloro-6-nitro-3-(trifluorometil)fenol

60 Se disolvió 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (5,0 g) en ácido acético (50 ml), después se añadió bromo (1,54 ml, 1,2 equivalentes) al mismo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo) para obtener 1,88 g de una mezcla de 2-bromo-4-cloro-5-(trifluorometil)fenol y 2-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)fenol. Se disolvió la mezcla obtenida (826 mg) en ácido acético (3,0 ml), después se añadió ácido nítrico al 70 % (380 μ l) a la misma con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante

65

- 1 hora en este estado. Después de eso, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió agua a la misma y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una solución salina saturada de manera secuencial y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo) para obtener 323 mg del compuesto del título (a) y 142 mg del compuesto del título (b).
- 5 (c) 2-Amino-6-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)fenol
- 10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 6-bromo-4-cloro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 10(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.
- 15 (d) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-cloro-6-(trifluorometil)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 10(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.
- 20 EM (ESI) m/z: 330 (M-H)⁻.
- Ejemplo de referencia 11
- 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-(trifluorometil)benzoxazol
- 25 (a) 6-Amino-2-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)fenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-6-nitro-3-(trifluorometil)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 10(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.
- 30 (d) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-(trifluorometil)benzoxazol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-2-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 11(a) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.
- 35 EM (ESI) m/z: 330 (M-H)⁻.
- 40 Ejemplo de referencia 12
- 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol
- 45 (a) 2-Bromo-4-cloro-5-(trifluorometoxi)fenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-bromo-5-(trifluorometoxi)fenol en lugar de 2-isopropilfenol.
- 50 (b) 6-Bromo-4-cloro-2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-5-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 12(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.
- 55 (c) 2-Amino-6-bromo-4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 6-bromo-4-cloro-2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 12(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.
- 60 (d) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 12(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.
- 65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,84 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 346 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 13

- 5 7-Bromo-4,5-difluoro-2-mercaptobenzoxazol
- (a) 6-Bromo-3,4-difluoro-2-nitrofenol
- 10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4,5-difluorofenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.
- (b) 2-Amino-6-bromo-3,4-difluorofenol
- 15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó toda la cantidad de 6-bromo-3,4-difluoro-2-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 13(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.
- (c) 7-Bromo-4,5-difluoro-2-mercaptobenzoxazol
- 20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-3,4-difluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 13(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

EM (ESI) m/z: 264 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 14

- 7-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-mercaptobenzoxazol
- 30 (a) 2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-bromo-3-fluorofenol en lugar de 2-isopropilfenol.
- 35 (b) 2-Bromo-4-cloro-3-fluoro-6-nitrofenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-3-fluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 14(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.
- 40 (c) 6-Amino-2-bromo-4-cloro-3-fluorofenol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-3-fluoro-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 14(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.
- 45 (d) 7-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-mercaptobenzoxazol
- Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 14(d) excepto porque se usó 6-amino-2-bromo-4-cloro-3-fluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 14(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.
- 50

EM (ESI) m/z: 280 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 15

- 55 5-Cloro-2-mercapto-7-*n*-propilbenzoxazol
- (a) 4-Cloro-2-nitro-6-*n*-propilfenol
- 60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-cloro-2-*n*-propilfenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.
- (b) 2-Amino-4-cloro-6-*n*-propilfenol
- 65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-2-nitro-6-*n*-propilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 15(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 5-Cloro-2-mercapto-7-*n*-propilbenzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-6-*n*-propilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 15(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 228 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 16

10

7-Bromo-5-fluoro-2-mercaptobenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-fluoro-6-nitrofenol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-fluorofenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-fluorofenol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-fluoro-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 16(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-5-fluoro-2-mercaptobenzoxazol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-fluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 16(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 246 (M-H)⁻.

30 Ejemplo de referencia 17

7-Bromo-5-ciano-2-mercaptobenzoxazol

(a) 3-Bromo-4-hidroxi-5-nitrobenzotrilo

35

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 3-bromo-4-hidroxibenzotrilo en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 3-Amino-5-bromo-4-hidroxibenzotrilo

40

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 3-bromo-4-hidroxi-5-nitrobenzotrilo obtenido en el ejemplo de referencia 17(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

45 (c) 7-Bromo-5-ciano-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzotrilo obtenido en el ejemplo de referencia 17(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

50

EM (ESI) m/z: 253 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 18

55 7-Bromo-2-mercapto-5-metilbenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-metil-6-nitrofenol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-metilfenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-metilfenol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-metil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 18(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-2-mercapto-5-metilbenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 18(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

5 EM (ESI) m/z: 242 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 19

10 7-Bromo-5-fluoro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol y 7-bromo-5-fluoro-2-mercapto-6-(trifluorometil)benzoxazol (mezcla)

(a) 6-Bromo-4-fluoro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenol y 2-bromo-4-fluoro-6-nitro-3-(trifluorometil)fenol (mezcla)

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos de referencia 10(a) y 10(b) como una mezcla excepto porque se usó 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol en lugar de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol y 6-amino-2-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (mezcla)

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) como una mezcla excepto porque se usó una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenol y 2-bromo-4-fluoro-6-nitro-3-(trifluorometil)fenol obtenida en el ejemplo de referencia 19(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

25 (c) 7-Bromo-5-fluoro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol y 7-bromo-5-fluoro-2-mercapto-6-(trifluorometil)benzoxazol (mezcla)

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó una mezcla de 2-amino-6-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol y 6-amino-2-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol obtenida en el ejemplo de referencia 19(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

30 EM (ESI) m/z: 314 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 20

35 7-Bromo-5-cloro-4,6-difluoro-2-mercaptobenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-cloro-3,5-difluoro-6-nitrofenol

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos de referencia 10(a) y 10(b) excepto porque se usó 4-cloro-3,5-difluorofenol en lugar de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-cloro-3,5-difluorofenol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-3,5-difluoro-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 20(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-5-cloro-4,6-difluoro-2-mercaptobenzoxazol

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-cloro-3,5-difluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 20(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

55 EM (ESI) m/z: 298 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 21

7-Bromo-4,5,6-trifluoro-2-mercaptobenzoxazol

60 (a) 2-Bromo-3,4,5-trifluoro-6-nitrofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos de referencia 10(a) y 10(b) excepto porque se usó 3,4,5-trifluorofenol en lugar de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

65 (b) 2-Amino-6-bromo-3,4,5-trifluorofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-3,4,5-trifluoro-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 21(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

5 (c) 7-Bromo-4,5,6-trifluoro-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-3,4,5-trifluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 21(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

10 EM (ESI) m/z: 282 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 22

15 7-Bromo-2-mercapto-5-(trifluorometil)benzoxazol

(a) 2-Bromo-6-nitro-4-(trifluorometil)fenol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-metilfenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-(trifluorometil)fenol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-6-nitro-4-(trifluorometil)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 22(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-2-mercapto-5-(trifluorometil)benzoxazol

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-(trifluorometil)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 22(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

35 EM (ESI) m/z: 296 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 23

7-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-mercaptobenzoxazol

40 (a) 2-Bromo-4-cloro-5-fluorofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-bromo-5-fluorofenol en lugar de 2-isopropilfenol.

45 (b) 2-Bromo-4-cloro-5-fluoro-6-nitrofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-5-fluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 23(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

50 (c) 6-Amino-2-bromo-4-cloro-5-fluorofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-5-fluoro-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 23(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

55 (d) 7-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-mercaptobenzoxazol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-2-bromo-4-cloro-3-fluorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 23(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

EM (ESI) m/z: 280 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 24

65 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-4-metilbenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-cloro-5-metilfenol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-bromo-5-metilfenol en lugar de 2-isopropilfenol.

(b) 2-Bromo-4-cloro-5-metil-6-nitrofenol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-5-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 24(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol y porque se usó cloroformo en lugar de ácido acético.

(c) 6-Amino-2-bromo-4-cloro-5-metilfenol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-5-metil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 24(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(d) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-4-metilbenzoxazol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-2-bromo-4-cloro-5-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 24(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,36 (3H, s), 7,42 (1H, s), 10,06 (1H, s.a.).

EM (ESI) m/z: 276 (M-H) $^-$.

Ejemplo de referencia 25

30 7-Bromo-5-fluoro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) 6-Bromo-4-fluoro-2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenol

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos de referencia 10(a) y 10(b) excepto porque se usó 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenol en lugar de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenol

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 6-bromo-4-fluoro-2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 25(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-5-fluoro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 25(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

50 EM (ESI) m/z: 330 (M-H) $^-$.

Ejemplo de referencia 26

55 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-metilbenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-cloro-3-metilfenol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-bromo-3-metilfenol en lugar de 2-isopropilfenol.

(b) 2-Bromo-4-cloro-3-metil-6-nitrofenol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-5-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 26(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol y porque se usó cloroformo en lugar de ácido acético.

(c) 6-Amino-2-bromo-4-cloro-3-metilfenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-3-metil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 26(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(d) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-metilbenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-2-bromo-4-cloro-5-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 26(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,55 (3H, s), 7,17 (1H, s), 10,24 (1H, s.a.).

EM (ESI) m/z: 276 (M-H) $^-$.

Ejemplo de referencia 27

7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-metoxibenzoxazol

(a) 2-Bromo-4-cloro-5-metoxifenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 2-bromo-5-metoxifenol en lugar de 2-isopropilfenol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (3H, s), 6,65 (1H, s), 7,43 (1H, s).

(b) 2-Bromo-4-cloro-3-metoxi-6-nitrofenol

Se disolvió 2-bromo-4-cloro-5-metoxifenol (2,15 g) obtenido en el ejemplo de referencia 27(a) en acetato de etilo (21,5 ml) y se añadió ácido nítrico al 70 % (1,15 ml) gota a gota al mismo con enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición gota a gota, se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) mientras se agitaba la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 22 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavó la fase orgánica de manera secuencial con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se purificó este producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, acetato de etilo:hexano = 1:8) para obtener 1,21 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,01 (3H, s), 8,22 (1H, s), 11,25 (1H, s).

(c) 6-Amino-2-bromo-4-cloro-3-metoxifenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-3-metoxi-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 27(b) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(d) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-metoxibenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-2-bromo-4-cloro-3-metoxifenol obtenido en el ejemplo de referencia 27(c) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 7,16 (1H, s).

EM (EI) m/z: 293 (M $^+$).

Ejemplo de referencia 28

7-Bromo-5-cloro-4-ciano-2-mercaptobenzoxazol y 7-bromo-5-cloro-6-ciano-2-mercaptobenzoxazol (mezcla)

(a) 4-Bromo-6-cloro-3-hidroxi-2-nitrobenzocitrilo y 2-bromo-6-cloro-3-hidroxi-4-nitrobenzocitrilo (mezcla)

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos de referencia 10(a) y 10(b) como una mezcla excepto porque se usó 2-cloro-5-hidroxibenzocitrilo en lugar de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

(b) 2-Amino-4-bromo-6-cloro-3-hidroxibenzonitrilo y 4-amino-2-bromo-6-cloro-3-hidroxibenzonitrilo (mezcla)

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) como una mezcla excepto porque se usó una mezcla de 4-bromo-6-cloro-3-hidroxi-2-nitrobenzonitrilo y 2-bromo-6-cloro-3-hidroxi-4-nitrobenzonitrilo obtenida en el ejemplo de referencia 28(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-5-cloro-4-ciano-2-mercaptobenzoxazol y 7-bromo-5-cloro-6-ciano-2-mercaptobenzoxazol (mezcla)

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó una mezcla de 2-amino-4-bromo-6-cloro-3-hidroxibenzonitrilo y 4-amino-2-bromo-6-cloro-3-hidroxibenzonitrilo obtenida en el ejemplo de referencia 28(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 287 (M-H)⁻.

15 Ejemplo de referencia 29

7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) 6-Bromo-4-cloro-2-nitro-5-(trifluorometoxi)fenol

20 En el ejemplo de referencia 12(b), se obtuvo el compuesto del título como subproducto al mismo tiempo en que se obtuvo 6-bromo-4-cloro-2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenol.

(b) 2-Amino-6-bromo-4-cloro-5-(trifluorometoxi)fenol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 6-bromo-4-cloro-2-nitro-5-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 29(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 7-Bromo-5-cloro-2-mercapto-6-(trifluorometoxi)benzoxazol

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-6-bromo-4-cloro-5-(trifluorometoxi)fenol obtenido en el ejemplo de referencia 29(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-etilfenol.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,54 (1H, s).

Ejemplo de referencia 30

40 5-Cloro-6-metoxi-7-metil-2-mercaptobenzoxazol

(a) 1-Cloro-2,4-dimetoxi-3-metilbenceno

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(a) excepto porque se usó 1,3-dimetoxi-2-metilbenceno en lugar de 2-isopropilfenol.

(b) 1-Cloro-2,4-dimetoxi-3-metil-5-nitrobenceno

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 1-cloro-2,4-dimetoxi-3-metilbenceno obtenido en el ejemplo de referencia 30(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(c) 4-Cloro-3-metoxi-2-metil-6-nitrofenol

55 Se disolvió 1-cloro-2,4-dimetoxi-3-metil-5-nitrobenceno obtenido en el ejemplo de referencia 30(b) (1,77 g) en diclorometano (20 ml), se añadió tribromuro de boro (una disolución 1 M en diclorometano, 9,5 ml) al mismo a -78 °C y después se agitó la mezcla resultante durante 70 minutos en este estado. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de revelado, *n*-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 1,25 g del compuesto del título.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,28 (3H, s), 3,90 (3H, s), 8,06 (1H, s), 10,97 (1H, s).

(d) 6-Amino-4-cloro-3-metoxi-2-metilfenol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-3-metoxi-2-metil-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 30(c) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-

nitrofenol.

(e) 5-Cloro-6-metoxi-7-metil-2-mercaptobenzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-4-cloro-3-metoxi-2-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 30(d) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,34 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,19 (1H, s).

10

Ejemplo de referencia 31

4-Bromo-6-cloro-2-mercaptobenzoxazol

15 (a) 2-Amino-3-bromo-5-clorofenol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 30(c) excepto porque se usó 2-bromo-4-cloro-6-metoxianilina en lugar de 1-cloro-2,4-dimetoxi-3-metil-5-nitrobenzeno y porque se realizó la reacción a temperatura ambiente.

20

(b) 4-Bromo-6-cloro-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-3-bromo-5-clorofenol obtenido en el ejemplo de referencia 31(a) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

25

EM (ESI) m/z: 262 (M-H)⁺.

Ejemplo de referencia 32

30 5-Bromo-2-mercaptobenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-bromofenol en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,39-7,48 (3H, m).

EM (ESI) m/z: 230 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 33

40

5-Ciano-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzonitrilo

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 3-Amino-4-hidroxi-5-metoxibenzonitrilo

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzonitrilo obtenido en el ejemplo de referencia 33(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 5-Ciano-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol

55

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 3-amino-4-hidroxi-5-metoxibenzonitrilo obtenido en el ejemplo de referencia 33(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,97 (3H, s), 7,34 (1H, s), 7,48 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 207 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 34

65

5-Cloro-6,7-dimetoxi-2-mercaptobenzoxazol

(a) 4-Cloro-2,3-dimetoxi-6-nitrofenol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(b) excepto porque se usó 4-cloro-2,3-dimetoxifenol en lugar de 4-cloro-2-isopropilfenol.

(b) 6-Amino-4-cloro-2,3-dimetoxifenol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-2,3-dimetoxi-6-nitrofenol obtenido en el ejemplo de referencia 34(a) en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(c) 5-Cloro-6,7-dimetoxi-2-mercaptobenzoxazol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 6-amino-4-cloro-2,3-dimetoxifenol obtenido en el ejemplo de referencia 34(b) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 246 (M+H)⁺.

20 Ejemplo de referencia 35

5-Cloro-6-metil-2-mercaptobenzoxazol

(a) 2-Amino-4-cloro-5-metilfenol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(c) excepto porque se usó 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol en lugar de 4-cloro-2-isopropil-6-nitrofenol.

(b) 5-Cloro-6-metil-2-mercaptobenzoxazol

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-5-metilfenol obtenido en el ejemplo de referencia 35(a) en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 198 (M-H)⁻.

35 Ejemplo de referencia 36

5-Cloro-6-metoxi-2-mercaptobenzoxazol

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo de referencia 1(d) excepto porque se usó 2-amino-4-cloro-5-metoxifenol en lugar de 2-amino-4-cloro-6-isopropilfenol.

EM (ESI) m/z: 214 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 1

(S)-5-Cloro-7-isopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

50 Se disolvieron 5-cloro-7-isopropil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 1 (203 mg) y (S)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina (357 mg, 2,0 equivalentes) en xileno (2,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 140 °C durante la noche. Se llevó a cabo CCF (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 3:1) para verificar que el material de partida había desaparecido, después se añadió ácido clorhídrico 1 N para acidificar débilmente la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano al extracto y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente, se llevó a cabo CCF (disolvente de revelado, acetato de etilo:metanol = 10:1) para verificar que se había producido el producto objetivo, después se añadió agua al mismo y se extrajo el producto de la fase orgánica. Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio a la fase acuosa para su neutralización, después se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 181 mg del compuesto del título.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 3,14-3,21 (1H, m), 3,37 (1H, dt, J = 3,6, 12,8 Hz), 3,95-3,98 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,4 Hz).

65 EM (ESI) m/z: 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

(S)-5-Cloro-7-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

5 Se disolvieron 5-cloro-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 2 (80 mg) y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina (149 mg, 2,0 equivalentes) en xileno (1,6 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 140 °C durante la noche. Se llevó a cabo CCF (disolvente de revelado, diclorometano) para verificar que el material de partida había desaparecido, después se añadió ácido clorhídrico 1 N para acidificar débilmente la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano al extracto, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se llevó a cabo CCF (disolvente de revelado, diclorometano:metanol = 5:1) para verificar que se había producido el producto objetivo, después se añadió agua al mismo y se extrajo el producto de la fase orgánica. Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio a la fase acuosa para su neutralización, después se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante CCF preparativa (disolvente de revelado, acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 23 mg del compuesto del título.

1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,92 (2H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,38 (1H, dt, J = 3,2, 12,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,96-4,00 (1H, m), 4,39-4,43 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 282 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

(S)-7-Acetil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 7-acetil-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 3 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

30 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,72 (3H, s), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,43 (1H, dt, J = 3,6, 12,4 Hz), 3,98-4,01 (1H, m), 4,39-4,43 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

meso-5-Cloro-2-(2,6-*cis*-dimetilpiperazin-1-il)-7-metilbenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-metil-2-mercaptobenzoxazol y (3*S*,5*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3,5-dimetilpiperazina.

40 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,38 (3H, s), 2,91-3,06 (4H, m), 4,24-4,32 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 5

(S)-5-Fluoro-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-fluoro-7-metil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 4 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

50 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,38 (3H, s), 2,83-2,92 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,36 (1H, dt, J = 3,6, 12,4 Hz), 3,95-3,99 (1H, m), 4,38-4,41 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 10,4 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz).

55 EM (ESI) m/z: 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

(S)-5-Bromo-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-bromo-7-metil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 5 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

65 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,37 (3H, s), 2,89-2,92 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,32-3,40

(1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,39-4,42 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 310 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 7

(S)-5-Cloro-7-isopropoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-isopropoxi-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 6 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38-1,40 (9H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,07-3,10 (2H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,96-3,99 (1H, m), 4,38-4,41 (1H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz).

15 EM (ESI) m/z: 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

20 (S)-5-Cloro-7-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,76 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,39 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

30 (S)-5-Cloro-7-etoxicarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etoxicarbonil-2-mercaptobenzoxazol y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,84-2,93 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,39-4,45 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 324 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 10

(S)-5-Cloro-7-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-ciano-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 8 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,96 (2H, m), 3,04-3,15 (2H, m), 3,38-3,46 (1H, m), 3,99-4,06 (1H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2 Hz).

EM (ESI) m/z: 277 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

55 (S)-5-Cloro-7-etil-2-(2-isopropilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-isopropilpiperazina.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,44-2,54 (1H, m), 2,70-2,95 (4H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,06-4,14 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2 Hz).

EM (ESI) m/z: 308 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 12

(S)-5-Cloro-7-etil-2-(2-isobutylpiperazin-1-il)benzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-isobutylpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,50 (6H, m), 1,57 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 2,72-2,84 (2H, m), 2,85-3,15 (2H, m), 3,29-3,38 (1H, m), 4,02-4,28 (3H, m), 6,84 (1H, d, J = 2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2 Hz).

10

EM (ESI) m/z: 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

15 (S)-2-(2-*n*-Butylpiperazin-1-il)-5-cloro-7-etilbenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-*n*-butylpiperazina.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,40 (7H, m), 1,74-1,94 (2H, m), 2,71-2,79 (2H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 2,96-3,08 (3H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,17-4,24 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2 Hz).

25

EM (ESI) m/z: 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

(S)-5-Cloro-7-etil-2-(2-etilpiperazin-1-il)benzoxazol

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-etilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,78-1,97 (2H, m), 2,72-2,80 (2H, m), 2,83-2,91 (1H, m), 3,00-3,09 (3H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2 Hz).

35

EM (ESI) m/z: 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

40

(S)-5-Cloro-7-hidroxiometil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-etoxicarbonilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se disolvieron 5-cloro-7-etoxicarbonil-2-mercaptobenzoxazol (1,03 g) y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina (1,60 g, 2,0 equivalentes) en xileno (10 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 140 °C durante la noche. Se llevó a cabo CCF (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1) para verificar el producto, después se añadió ácido clorhídrico 1 N al mismo para acidificar débilmente la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 1,16 g del compuesto del título.

50

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-carboxibenzoazol-2-il)-3-metilpiperazina

55

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-etoxicarbonilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 15(a) (370 mg) en 1,4-dioxano (9 ml), se añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,74 ml) con enfriamiento con hielo y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se lavó la mezcla resultante con dietil éter, después se añadió una disolución acuosa al 1 % de ácido cítrico a la fase acuosa para su neutralización. Se extrajo el producto de la fase acuosa con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 342 mg del compuesto del título.

60

(c) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(hidroximetil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

65

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-carboxibenzoazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo

15(b) (40 mg) en THF (1 ml), se añadió borano (una disolución 1 M en THF, 0,2 ml) a la misma con enfriamiento con hielo y después se agitó la mezcla resultante durante 2 horas en este estado. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se agitó adicionalmente durante 4 horas, después se añadieron cloruro de amonio (53 mg) y agua a la misma y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante CCF preparativa (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 9:1) para obtener 30 mg del compuesto del título.

(d) (S)-5-Cloro-7-hidroximetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(hidroximetil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 15(c) (29 mg) en diclorometano (0,8 ml), después se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) a la misma y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo, después se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 9:1) para obtener 12 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,92 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,37-4,24 (1H, m), 4,84 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 282 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9 (500 mg) y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina (757 mg, 2,0 equivalentes) en xileno (5 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 140 °C durante la noche. Se llevó a cabo CCF (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 2:1) para verificar el producto, después se añadió ácido clorhídrico 1 N al mismo para acidificar débilmente la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener 613 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,50 (9H, s), 2,27-2,30 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,42 (1H, dt, J = 3,6, 12,8 Hz), 3,80-3,82 (1H, m), 4,01-4,05 (1H, m), 4,22-4,25 (1H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 430 (M+H)⁺.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (120 mg), carbonato de potasio (85 mg, 2,2 equivalentes) y ácido 3-tiofenoborónico (43 mg, 1,2 equivalentes) en tolueno (1,6 ml) y etanol (0,4 ml), se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón durante 15 minutos, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,05 equivalentes) a la misma y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 74 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,45 (9H, s), 2,94-3,10 (1H, s.a.), 3,19-3,28 (1H, s.a.), 3,42-3,47 (1H, m), 4,01-4,05 (2H, m), 4,23-4,25 (1H, s.a.), 4,48-4,50 (1H, s.a.), 7,24-7,27 (2H, m), 7,44-7,46 (1H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 7,75-7,76 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)benzoxazol

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(b) (74 mg) en diclorometano (1,4 ml) y ácido trifluoroacético (0,7 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente de reacción mediante destilación a presión reducida, después se

añadió acetato de etilo a la misma y se lavó la mezcla resultante con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 45 mg del compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,88-2,97 (2H, m), 3,10-3,16 (2H, m), 3,44 (1H, dt, $J = 3,6, 12,8$ Hz), 4,00-4,03 (1H, m), 4,43-4,45 (1H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 7,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).

EM (ESI) m/z : 334 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 17

(S)-5-Cloro-7-(furan-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

15 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(furan-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(b) excepto porque se usó ácido 3-furilborónico en lugar de ácido 3-tiofenoborónico.

20 (b) (S)-5-Cloro-7-(furan-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(furan-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 17(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,87-2,97 (2H, m), 3,09-3,16 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,41-4,44 (1H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,97-7,98 (m, 1H).

30 EM (ESI) m/z : 318 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)benzoxazol

35

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(b) excepto porque se usó ácido 2-tiofenoborónico en lugar de ácido 3-tiofenoborónico.

40

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(tiofen-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 18(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

45

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,31 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,65-2,66 (1H, m), 2,77-2,85 (2H, m), 2,95-2,98 (1H, m), 3,26-3,37 (1H, m), 3,83-3,87 (1H, m), 4,26 (1H, m), 7,22 (1H, dd, $J = 3,7, 5,1$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 1,0, 5,1$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 1,2, 3,9$ Hz).

50

EM (ESI) m/z : 334 (M+H) $^+$.

Ejemplo 19

55 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenilbenzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-fenilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(b) excepto porque se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-tiofenoborónico.

60

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenilbenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-fenilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 19(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

65

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,92 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,36-4,42 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,43-7,38 (1H, m), 7,51-7,47 (2H, m), 7,73-7,75 (2H, m).

5

EM (ESI) m/z: 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

10 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

15 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), carbonato de cesio (64 mg, 1,4 equivalentes), (S)-Tol BINAP (7 mg, 0,075 equivalentes) y pirrolidina (18 μl, 1,5 equivalentes) en tolueno (1,0 ml), se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón durante 15 minutos, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,5 mg, 0,05 equivalentes) a la misma y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 80 °C durante 21 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 40 mg del compuesto del título.

20

EM (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

25

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 20(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,98-2,01 (4H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,30-3,37 (1H, m), 3,49-3,52 (4H, m), 3,87-3,91 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,0 Hz).

35

EM (ESI) m/z: 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

40 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-4-il)-7-(morfolin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(morfolin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 20(a) excepto porque se usó morfolina en lugar de pirrolidina.

45

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(morfolin-1-il)benzoxazol

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(morfolin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 21(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,92 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,26 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,33-3,40 (1H, m), 3,87-3,88 (1H, m), 3,90 (4H, t, J = 4,9 Hz), 4,32-4,35 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,7 Hz).

55

EM (ESI) m/z: 337 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

60

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piperidin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piperidin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 20(a) excepto porque se usó piperidina en lugar de pirrolidina.

65

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piperidin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(piperidin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 22(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,65 (2H, m), 1,73-1,78 (4H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,22 (4H, t, J = 5,6 Hz), 3,32-3,39 (1H, m), 3,89-3,93 (1H, m), 4,32-4,38 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

(S)-5-Cloro-7-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(furan-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), carbonato de potasio (43 mg, 2,2 equivalentes), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,1 mg, 0,05 equivalentes) y éster de MIDA del ácido 2-furilborónico (47 mg, 1,5 equivalentes) en tolueno (1,6 ml) y etanol (0,4 ml), se añadió agua (50 µl) a lo mismo y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 33 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(furan-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 23(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,99-4,03 (1H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 1,7, 3,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 0,7, 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

(S)-5-Cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 20(a) excepto porque se usó ciclopentilamina en lugar de pirrolidina.

EM (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

(b) (S)-5-Cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 24(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,51-1,53 (2H, m), 1,64-1,70 (2H, m), 1,75-1,77 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,91-3,95 (2H, m), 4,35-4,37 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

(S)-5-Cloro-7-dietilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(dietilamino)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 20(a) excepto porque se usó dietilamina en lugar de pirrolidina.

(b) (S)-5-Cloro-7-dietilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(dietilamino)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 25(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,02-3,09 (1H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,24-3,28 (1H, m), 3,42-3,47 (5H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,52-4,58 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

20

(S)-5-Cloro-7-dimetilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(dimetilamino)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 20(a) excepto porque se usó dimetilamina en lugar de pirrolidina.

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

30 (b) (S)-5-Cloro-7-dimetilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(dimetilamino)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 26(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 3,00 (6H, s), 3,06-3,10 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,90-3,94 (1H, m), 4,33-4,36 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 295 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 27

(S)-5-Cloro-7-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

45 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciclopropilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

50 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), fosfato de tripotasio (103 mg, 3,5 equivalentes), triciclohexilfosfina (3,9 mg, 0,1 equivalentes), acetato de paladio (II) (1,6 mg, 0,05 equivalentes) y ácido ciclopropilborónico (16 mg, 1,3 equivalentes) en tolueno (1,0 ml), se añadió agua a lo mismo (50 μl) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 80 °C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 34 mg del compuesto del título.

55

(b) (S)-5-Cloro-7-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciclopropilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 27(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,86-0,91 (2H, m), 1,00-1,05 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,02-2,09 (1H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,0 Hz).

65

EM (ESI) m/z: 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

(S)-5-Cloro-7-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclopentiloxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), carbonato de cesio (68 mg, 1,5 equivalentes), RockPhos (3,9 mg, 0,06 equivalentes), cloruro de alil-paladio (II) (dímero) (2,6 mg, 0,05 equivalentes) y alcohol ciclopentílico (25 μ l, 2,0 equivalentes) en trietilamina (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a de 60 °C a 90 °C durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó aproximadamente el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 3:2) para obtener 10,4 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvieron 2,2 mg del compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclopentiloxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 28(a) (10,4 mg) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,64-1,92 (8H, m), 2,85-2,94 (2H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,97-4,00 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,89-4,91 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 336 (M+H) $^+$.

Ejemplo 29

(S)-5-Cloro-7-etoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-etoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 28(a) excepto porque se usó etanol en lugar de alcohol ciclopentílico.

(b) (S)-5-Cloro-7-etoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-etoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 29(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,82-2,90 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,96-4,00 (1H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,37-4,43 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 296 (M+H) $^+$.

Ejemplo 30

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-*n*-propoxibenzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-*n*-propoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 28(a) excepto porque se usó 1-propanol en lugar de alcohol ciclopentílico.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-*n*-propoxibenzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-*n*-propoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 30(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,81-1,90 (2H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,37-4,43 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

5

(S)-5-Cloro-7-ciclopentil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciclopentilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), tris-*terc*-butilfosfina (una disolución 1 M en tolueno, 14 μ l, 0,1 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,4 mg, 0,05 equivalentes) y bromuro de ciclopentil-cinc (una disolución 0,5 M en tolueno, 560 μ l, 2,0 equivalentes) en tolueno (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 50 °C durante 17,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 28 mg del compuesto del título.

15
20

(b) (S)-5-Cloro-7-ciclopentil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciclopentilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 31(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,67-1,85 (6H, m), 2,07-2,13 (2H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,2 Hz).

30

EM (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

(S)-7-*n*-Butil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

35

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-*n*-butil-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 31(a) excepto porque se usó bromuro de *n*-butil-cinc (una disolución 0,5 M en THF) en lugar de bromuro de ciclopentil-cinc (una disolución 0,5 M en tolueno).

40

(b) (S)-7-*n*-Butil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-*n*-butil-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 32(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

45

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,38 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,63-1,70 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87-2,96 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,97-4,00 (1H, m), 4,38-4,44 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,2 Hz).

50

EM (ESI) m/z: 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

55

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

60 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), pirazol (19 mg, 2,0 equivalentes), yoduro de cobre (I) (27 mg, 1,0 equivalente) y carbonato de cesio (137 mg, 3,0 equivalentes) en DMF (1,0 ml) y se realizó la reacción usando un reactor de microondas a 150 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 10:3) para obtener 38 mg del compuesto del título.

65

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-pirazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 33(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,97-4,01 (1H, m), 4,38-4,44 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 0,7, 1,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 0,5, 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(oxazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,1 mg, 0,05 equivalentes) y 2-(tributilestanil)oxazol (44 μl, 1,5 equivalentes) en DMF (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 90 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 30,1 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(oxazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 34(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 0,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 35(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,97 (2H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 4,45-4,50 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

(S)-5-Cloro-7-(1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-imidazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 33(a) excepto porque se usó imidazol en lugar de pirazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-imidazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 36(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,31 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,77-2,97 (3H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 4,26 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,30-7,34 (1H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 7,87-7,88 (1H, m), 8,36 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-4-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 4-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-4-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 37(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,96 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-5-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-5-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 5-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-5-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-5-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 38(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, s), 8,86 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

(S)-5-Cloro-7-(5-metilfuran-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-metilfuran-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,2 mg, 0,1 equivalentes) y éster pinacólico del ácido 5-metil-2-furilborónico (65 μl, 2,25 equivalentes) en DMF (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 90 °C durante 4,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 51,0 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-(5-metilfuran-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-metilfuran-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 39(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,41 (3H, s), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,98-4,01 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 6,13-6,14 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

15 (S)-5-Cloro-7-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4-metil-1H-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 33(a) excepto porque se usó 4-metilpirazol en lugar de pirazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4-metil-1H-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 40(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,20 (3H, s), 2,87-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,97-4,01 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,90 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 41

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 2-(tributilestanil)piridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 41(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80-7,84 (2H, m), 7,97-7,99 (1H, m), 7,74-8,76 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 329 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 42

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-3-il)benzoxazol

60 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

65 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), éster de MIDA del ácido 3-piridilborónico (49 mg, 1,5 equivalentes), yoduro de cobre (I) (13,3 mg, 0,5 equivalentes), carbonato de potasio (39 mg, 2,0 equivalentes), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,1 equivalentes) y alcohol isopropílico (300 μl) en DMF (1,2 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 100 °C durante 22 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el

producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 29,5 mg del compuesto del título.

5 (b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-3-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 42(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,92-3,06 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 4,9, 8,1 Hz), 8,00 (1H, dt, J = 2,4, 7,8 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 1,7, 4,9 Hz), 9,04 (1H, d, J = 2,2 Hz).

15 EM (ESI) m/z: 329 (M+H) $^+$.

Ejemplo 43

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-4-il)benzoxazol

20 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 42(a) excepto porque se usó éster de MIDA del ácido 4-piridilborónico en lugar de éster de MIDA del ácido 3-piridilborónico.

25 (b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-4-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 43(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,99 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,73 (2H, d, J = 6,1 Hz).

35 EM (ESI) m/z: 329 (M+H) $^+$.

Ejemplo 44

40 (S)-5-Cloro-7-ciclohexil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciclohexilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se obtuvieron 58,9 mg del compuesto del título de una manera similar al ejemplo 31(a) excepto porque se usó bromuro de ciclohexil-cinc (una disolución 0,5 M en THF) en lugar de bromuro de ciclopentil-cinc (una disolución 0,5 M en tolueno).

(b) (S)-5-Cloro-7-ciclohexil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

50 Se obtuvieron 4,0 mg del compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciclohexilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 44(a) (58,9 mg) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

55 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,23-1,92 (10H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,94-3,97 (1H, m), 4,37-4,39 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 334 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 45

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

65 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo

16(a) (60 mg), fosfato de tripotasio (59 mg, 2,0 equivalentes), Me4t-butylXPhos (8,1 mg, 0,12 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,4 mg, 0,05 equivalentes) y 1,2,3-triazol (12 μ l, 1,5 equivalentes) en tolueno (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 120 °C durante 5,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 33 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 45(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (2H, s).

EM (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 45(a) excepto porque se usó 1,2,4-triazol en lugar de 1,2,3-triazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 46(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,97-4,00 (1H, m), 4,38-4,44 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, s), 8,83 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

(S)-5-Cloro-7-isobutil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-isobutilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 31(a) excepto porque se usó bromuro de isobutilcinc (una disolución 0,5 M en THF) en lugar de bromuro de ciclopentilcinc (una disolución 0,5 M en tolueno).

(b) (S)-5-Cloro-7-isobutil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-isobutilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 47(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,94 (6H, dd, J = 3,7, 6,6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,95-2,06 (1H, m), 2,59 (2H, d, J = 7,1 Hz), 2,84-2,92 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 4,34-4,39 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-hidroximetilfenil)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-hidroximetilfenil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(b) excepto porque se usó ácido o-hidroximetilfenilborónico en lugar de ácido 3-tiofenoborónico.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-hidroximetilfenil)benzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-hidroximetilfenil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 48(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-3,01 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,96-3,99 (1H, m), 4,42-4,45 (1H, m), 4,60 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 358 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 49

(S)-5-Cloro-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-benzoxazol

20 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25 Se disolvió *N*-metilimidazol (44 μl, 1,0 mmol) en dietil éter (1,0 ml), después se enfrió la mezcla resultante hasta -78 °C y se añadió *n*-butil-litio (una disolución 2,77 M en hexano, 542 μl, 1,5 mmol) a la misma y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora en este estado. Se añadió cloruro de tributielstanilo (405 μl, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción, se aumentó gradualmente la temperatura de la mezcla de reacción y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el precipitado del sistema de reacción, después se eliminó el disolvente mediante destilación de la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en DMF (1,0 ml), se añadieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg, 0,14 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,2 mg, 0,014 mmol) a la misma y se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 120 °C durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 54,3 mg del compuesto del título.

35 (b) (S)-5-Cloro-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-benzoxazol

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 49(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,94 (2H, m), 3,06-3,13 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,94-3,98 (1H, m), 4,37-4,43 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

50 (S)-5-Cloro-7-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

55 Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (860 mg, 2,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (762 mg, 1,5 equivalentes), acetato de potasio (589 mg, 3,0 equivalentes) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (163 mg, 0,01 equivalentes) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 90 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente mediante destilación de la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo al residuo, se retiró la materia insoluble y después se purificó el resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 927 mg del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

65 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-imidazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 50(a) (48 mg, 0,1 mmol), 2-bromo-1*H*-imidazol (29 mg, 2,0 equivalentes), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11,6 mg, 0,1 equivalentes) y carbonato de potasio (55 mg, 4,0 equivalentes) en 1,4-dioxano (800 μ l) y agua (200 μ l) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 110 °C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante CCF preparativa (disolvente de revelado, metanol:cloroformo = 1:19) para obtener 21,3 mg del compuesto del título.

(c) (S)-5-Cloro-7-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-imidazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 50(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,31 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,64-2,70 (1H, m), 2,79-2,90 (2H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,24-3,28 (1H, m), 3,99-4,02 (1H, m), 4,39 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,35 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,28 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

(S)-5-Cloro-7-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclohexilmetil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se añadió metilenciclohexano (60 μ l, 0,5 mmol) a 9-BBN (una disolución 0,5 M en THF, 2,0 ml, 1,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C usando un dispositivo de microondas durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,2 ml, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción, después se añadieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg, 0,14 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (11,4 mg, 0,01 equivalentes) y carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) a la misma y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente mediante destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante CCF preparativa (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1).

(b) (S)-5-Cloro-7-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-benzoxazol

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclohexilmetil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 51(a) (toda la cantidad) en cloroformo (0,6 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó el disolvente de reacción mediante destilación a presión reducida, después se añadió acetato de etilo a lo mismo y se lavó la mezcla resultante de manera secuencial con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una solución salina saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, metanol:cloroformo = 2:98) para obtener 2,7 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,95-1,02 (2H, m), 1,09-1,23 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,61-1,69 (4H, m), 1,87-2,00 (3H, m), 2,60 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,02-3,09 (1H, m), 3,14-3,28 (2H, m), 3,34-3,38 (1H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,58-4,61 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

(S)-5-Cloro-7-(ciclohexiloxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-hidroxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 28(a) excepto porque se usó agua en lugar de alcohol ciclopentílico.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclohexiloxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-hidroxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 52(a) (49 mg, 0,14 mmol), bromuro de cetiltrimetil-amonio (5,1 mg, 0,1 equivalentes), bromociclohexano (34 μ l, 2,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (24 mg, 3,0 equivalentes) en 1,4-dioxano (0,5 ml), se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 100 °C durante 14 horas, después se añadió más bromuro de cetiltrimetil-amonio (20 mg, 0,4 equivalentes), bromociclohexano (51 μ l, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (24 mg, 3,0 equivalentes) y se agitó la mezcla resultante de manera continua durante 2 horas. Se añadió una solución salina saturada a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 17,7 mg del compuesto del título.

(c) (S)-5-Cloro-7-(ciclohexiloxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclohexiloxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 52(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33-1,35 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54-1,59 (2H, m), 1,82-1,84 (2H, m), 2,01-2,05 (2H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,40-4,34 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

(S)-5-Cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 52(b) excepto porque se usó bromometilciclopropano en lugar de bromociclohexano.

(b) (S)-5-Cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 53(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,40-0,36 (2H, m), 0,65-0,69 (2H, m), 1,26-1,36 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-2,90 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,96-4,00 (1H, m), 4,39-4,42 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

(S)-5-Cloro-7-(isotiazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(isotiazol-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 3-bromoisotiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(isotiazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(isotiazol-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 54(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,96 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 4,01-4,04 (1H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,80 (1H, d, J = 4,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

(S)-5-Cloro-7-(5-hidroximetiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

5 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-hidroximetiltiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromotiazol-5-metanol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

10 (b) (S)-5-Cloro-7-(5-hidroximetiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-hidroximetiltiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 55(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,66-2,73 (1H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,00-3,03 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 4,29-4,31 (1H, m), 4,78 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,71 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87 (1H, s).

20 EM (ESI) m/z: 365 (M+H) $^+$.

Ejemplo 56

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirimidin-2-il)benzoxazol

25 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(pirimidin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 2-(tributilestanil)pirimidina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

30 (b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirimidin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(pirimidin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 56(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,93 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 7,26 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,88 (2H, d, J = 4,9 Hz).

40 EM (ESI) m/z: 330 (M+H) $^+$.

Ejemplo 57

45 (S)-5-Cloro-7-(5-clorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-clorotiofen-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(b) excepto porque se usó ácido 5-cloro-2-tiofenoborónico en lugar de ácido 3-tiofenoborónico.

(b) (S)-5-Cloro-7-(5-clorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-clorotiofen-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 57(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

60 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,91-3,02 (2H, m), 3,13-3,22 (2H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 4,04-4,07 (1H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 368 (M+H) $^+$.

Ejemplo 58

65 (S)-5-Cloro-7-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-cloropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 5-cloro-2-(tributilestanil)piridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-cloropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 58(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 3,98-4,00 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,78-7,81 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

20

(S)-5-Cloro-7-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4-cloropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 4-cloro-2-(tributilestanil)piridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4-cloropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 59(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,88-2,96 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,42-3,47 (1H, m), 3,97-4,00 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 7,30 (1H, dd, J = 2,0, 5,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 363 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 60

(S)-5-Cloro-7-(6-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(6-fluoropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 6-fluoro-2-(tributilestanil)piridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(6-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(6-fluoropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 60(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

55 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,96 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,99-4,02 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 6,92-6,95 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89-7,95 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 347 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 61

(S)-5-Cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

65 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 3-fluoro-2-(tributilestanil)piridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 61(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 7,36-7,40 (3H, m), 7,53-7,58 (1H, m), 8,57-8,59 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 347 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 62

(S)-5-Cloro-7-(5-cianotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-cianotiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-5-cianotiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(5-cianotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-cianotiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 62(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,67-2,72 (1H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 3,02-3,05 (1H, m), 3,37-3,40 (1H, m), 3,94-3,97 (1H, m), 4,37 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,88 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 360 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 63

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-metiltiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-metiltiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-5-metiltiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-metiltiazol-2-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-metiltiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 63(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,58 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,12-3,18 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 349 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 64

(S)-5-Cloro-7-(2-clorotiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-clorotiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(b) excepto porque se usó ácido 2-cloro-3-tiofenoborónico en lugar de ácido 3-tiofenoborónico.

(b) (S)-5-Cloro-7-(2-clorotiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-

butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-clorotiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 64(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-2,91 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 368 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 65

(S)-5-Cloro-7-(5-carbamoiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

15 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-carbamoiltiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-5-carbamoiltiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

20 (b) (S)-5-Cloro-7-(5-carbamoiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-carbamoiltiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 65(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,68-2,74 (1H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,37-3,40 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,79 (1H, s.a.), 8,29 (1H, s.a.), 8,55 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 66

(S)-5-Cloro-7-(3-cianopiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

35 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-cianopiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-3-cianopiridina en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

40 (b) (S)-5-Cloro-7-(3-cianopiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-cianopiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 66(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,84-2,90 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,37-4,43 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 4,9, 8,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,95 (1H, d, J = 4,9 Hz).

50 EM (ESI) m/z: 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

(S)-5-Cloro-7-(5-fluorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

55 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-fluorotiofen-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (48 mg), carbonato de potasio (69 mg, 5,0 equivalentes), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 0,1 equivalentes) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)tiofeno (46 mg, 2,0 equivalentes) en 1,4-dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 100 °C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 21,8 mg del compuesto del título.

65

(b) (S)-5-Cloro-7-(5-fluorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-fluorotiofen-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 67(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,38-3,46 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,0, 4,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, t, J = 3,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-metilpiridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-metilpiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó bromuro de 3-metil-2-piridil-cinc en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-metilpiridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-metilpiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 68(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (3H, s), 2,79-2,88 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,29-3,36 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-metiltiazol-4-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-metiltiazol-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 4-bromo-2-metiltiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-metiltiazol-4-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-metiltiazol-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 69(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,80 (3H, s), 2,88-2,96 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,99-4,02 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,81 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenoxibenzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-fenoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), fosfato de tripotasio (59 mg, 2,0 equivalentes), Me4t-butylXPhos (4,8 mg, 0,01 equivalentes), acetato de paladio (II) (3,1 mg, 0,1 equivalentes) y fenol (20 mg, 1,5 equivalentes) en tolueno (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 110 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 19 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenoxibenzoxazol

Se obtuvieron 7,9 mg del compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-fenoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 70(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,79-2,88 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 4,27-4,33 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,06-7,09 (3H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,35-7,39 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), carbonato de cesio (91 mg, 2,0 equivalentes), XantPhos (12,1 mg, 0,15 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (12,8 mg, 0,1 equivalentes) y 2-pirrolidona (54 μl, 5,0 equivalentes) en DMF (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 120 °C durante 16,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 48,7 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 71(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,28 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,90-3,98 (3H, m), 4,32-4,38 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oxo-oxazolidin-3-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-oxo-oxazolidin-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 71(a) excepto porque se usó 2-oxazolidinona en lugar de 2-pirrolidona.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oxo-oxazolidin-3-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-oxo-oxazolidin-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 72(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,92 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 3,91-3,94 (1H, m), 4,19-4,23 (2H, m), 4,32-4,38 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 337 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

(S)-5-Cloro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-fluoropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-5-fluoropiridina en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

(b) (S)-5-Cloro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-fluoropiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 73(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,97-4,01 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dt, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 4,4, 8,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 347 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 74

(S)-5-Cloro-7-(5-clorotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

20 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-clorotiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-5-clorotiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

25 (b) (S)-5-Cloro-7-(5-clorotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-clorotiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 74(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,98 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 4,02-4,06 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,73 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 75

(S)-7-Bencil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

40 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bencil-5-cloro-benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (60 mg), carbonato de sodio (30 mg, 2,0 equivalentes), RuPhos (6,5 mg, 0,1 equivalentes), acetato de paladio (II) (11,6 mg, 0,05 equivalentes) y ácido bencil-trifluoroborónico de potasio (5,6 mg, 2,0 equivalentes) en etanol (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 85 °C durante 4,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 41,4 mg del compuesto del título.

50 (b) (S)-7-Bencil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvieron 5,5 mg del compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bencil-5-cloro-benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 75(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

55 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,81-2,91 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,29-3,36 (1H, m), 3,89-3,93 (1H, m), 4,06 (2H, s), 4,29-4,35 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20-7,31 (5H, m).

60 EM (ESI) m/z: 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

(S)-5-Cloro-7-(5-(hidroximetil)tiazol-4-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

65 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-(hidroximetil)tiazol-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 4-bromo-5-hidroximetiltiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

5 (b) (S)-5-Cloro-7-(5-(hidroximetil)tiazol-4-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó toda la cantidad de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-(hidroximetil)tiazol-4-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 76(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,81-2,90 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,91-3,93 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 4,93 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,87 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 77

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-iloxi)benzoxazol

20 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 70(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-hidroxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 28(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina y porque se usó 2-bromotiazol en lugar de fenol.

25

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-iloxi)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 77(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,80-2,89 (2H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,30-3,37 (1H, m), 3,89-3,92 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,9 Hz).

35

EM (ESI) m/z: 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

40

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-nitrotiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-nitrotiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 50(b) excepto porque se usó 2-bromo-5-nitrotiazol en lugar de 2-bromo-1*H*-imidazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-nitrotiazol-2-il)benzoxazol

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó toda la cantidad de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(5-nitrotiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 78(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,90-3,01 (2H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 3,46-3,53 (1H, m), 4,05-4,07 (1H, m), 4,46-4,51 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,66 (1H, s).

55

EM (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

60

(S)-5-Cloro-7-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-metoxipiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó 2-(tributilestanil)-3-metoxipiridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-metoxipiridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 79(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,97 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,96-3,99 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,30-7,31 (1H, m), 7,33-7,35 (3H, m), 8,33-8,35 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

5-Cloro-2-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-7-(tetrahydrofurano-2-il)benzoxazol

(a) (3S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tetrahydrofurano-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (430 mg) y magnesio (26,7 mg, 1,1 equivalentes) en THF (2,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 40 °C durante 1 hora. Se aumentó la temperatura de la mezcla resultante hasta 60 °C, se añadió una pequeña cantidad de yodo y bromuro de cinc (157 mg, 0,6 equivalentes) a la misma, se agitó la mezcla resultante, después se añadió 2-(fenilsulfonyl)tetrahydrofurano y se agitó adicionalmente la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 19,1 mg del compuesto del título.

(b) 5-Cloro-2-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-7-(tetrahydrofurano-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (3S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tetrahydrofurano-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 80(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,09 (3H, m), 2,36-2,43 (1H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 5,11-5,15 (1H, m), 7,02-7,03 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

(S)-5-Cloro-7-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4-fluorofenil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (86 mg), carbonato de potasio (55,3 mg, 2,0 equivalentes) y 2,4,6-tris(4-fluorofenil)boroxina (73 mg, 1,0 equivalente) en THF (1,6 ml) y etanol (0,4 ml), se agitó la mezcla resultante en una atmósfera de argón durante 15 minutos, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,1 equivalentes) a la misma y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 90 °C durante 14,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener 94,6 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvieron 63,4 mg del compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó toda la cantidad de la (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4-fluorofenil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 81(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83-2,93 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 3,93-3,97 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (2H, dd, J = 5,4, 9,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

5 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 10 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 82(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

20 (c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 82(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,83-7,87 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,99-8,01 (1H, m), 8,77-8,79 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 83

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

35 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 45(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 82(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina y porque se usó pirazol en lugar de 1,2,3-triazol.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 83(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 4,05-4,09 (1H, m), 4,46-4,49 (1H, m), 6,57 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

55 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-

butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 84(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,88-2,97 (2H, m), 3,11-3,16 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), 4,13-4,16 (1H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,96 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-6-(trifluorometil)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 11 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 85(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó toda la cantidad de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 85(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,74-2,86 (2H, m), 2,98-3,02 (2H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 3,75-3,78 (1H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,78-7,82 (1H, m), 8,71-8,72 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 12 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 86(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 86(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,81-7,85 (1H, m), 7,93 (1H, s), 7,95-7,97 (1H, m), 8,74-8,76 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 86(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 87(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,97 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,94 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 3,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

20

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 83(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 86(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

30

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 88(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,96 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 402 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 89

(S)-4,5-Difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

45 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5-difluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-4,5-difluoro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 13 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

50

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(4,5-difluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5-difluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 89(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

55

(c) (S)-4,5-Difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4,5-difluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 89(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

65 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 4,02-4,06 (1H, m), 4,47-4,49 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,4, 12,6 Hz), 7,79-7,83 (1H, m), 7,94-7,96 (1H, m), 8,72-8,74 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

5 (S)-4,5-Difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(4,5-difluoro-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5-difluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 89(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-4,5-Difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4,5-difluoro-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 90(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

20 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,89-2,96 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 4,08-4,11 (1H, m), 4,51-4,53 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 3,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 337 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

25

(S)-4,5-Difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(4,5-difluoro-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 83(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5-difluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 89(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-4,5-Difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

35

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4,5-difluoro-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 91(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

40 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 4,45-4,47 (1H, m), 6,52 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 6,6, 12,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 92

(S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

50 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 14 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

55

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-fluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 92(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

60

(c) (S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-fluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 92(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,80-2,89 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 4,31-4,37 (1H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 2,0, 7,8 Hz), 8,78-8,80 (1H, m).

5 EM (ESI) m/z: 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

10 (S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-fluoro-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 92(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-fluoro-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 93(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 4,01-4,05 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 2,0, 3,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 353 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

30 (S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-fluoro-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 83(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 92(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-fluoro-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 94(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,81-2,90 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,90-3,94 (1H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 336 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 95

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-*n*-propilbenzoxazol

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 excepto porque se usó 5-cloro-2-mercapto-7-propilbenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 15 en lugar de 5-cloro-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,67-1,76 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,39 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

65 (S)-5-Cloro-7-dimetilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-dimetilaminocarbonilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

5 Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-carboxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 15(b) (59 mg) en DMF (1,5 ml), se añadieron WSCI (43 mg) y HOBt (30 mg) a la misma, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió dimetilamina (una disolución 2 M en THF, 0,275 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas en este estado. Se añadió agua, se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante CCF preparativa (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 9:1) para obtener 66 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-dimetilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

15 Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-dimetilaminocarbonilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 96(a) (65 mg) en diclorometano (1,5 ml), después se añadió ácido trifluoroacético (0,75 ml) a la misma y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo, después se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 9:1) para obtener 36 mg del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-2,91 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,04-3,10 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,33-3,40 (1H, m), 3,94-3,97 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

(S)-5-Cloro-7-dietilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 96 excepto porque se usó dietilamina en lugar de dimetilamina.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,81-2,91 (2H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,60 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,92-3,95 (1H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 351 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 98

(S)-5-Cloro-7-hidroxiaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 96 excepto porque se usaron trietilamina y clorhidrato de hidroxiamina en lugar de dimetilamina.

50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,31 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,66-2,73 (1H, m), 2,84-2,93 (2H, m), 3,01-3,03 (1H, m), 3,25-3,39 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,32 (1H, s.a.), 11,08 (1H, s.a.).

EM (ESI) m/z: 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

55

(S)-5-Cloro-7-carboxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

60 Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-carboxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 15(b) (40 mg) en diclorometano (1,0 ml), después se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetona a la mezcla de reacción, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se lavó el residuo con hexano para obtener el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato.

65 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,39 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,51 (1H, m), 3,19-3,12 (1H, m), 3,38-3,40 (2H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 4,11-4,14 (1H, m), 4,58-4,60 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

5 (S)-5-Cloro-7-metilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 96 excepto porque se usó metilamina en lugar de dimetilamina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,11-3,15 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,91-3,95 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 6,61 (1H, bs), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 309 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 101

(S)-5-Cloro-7-etilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 96 excepto porque se usó etilamina en lugar de dimetilamina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,53-3,60 (2H, m), 3,90-3,94 (1H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 6,59 (1H, s.a.), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

30

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-fluoro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 16 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-fluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 34(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 102(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina y porque se usó 2-(tributilestanil)piridina en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol.

45 (c) (S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-fluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 102(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,87-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 2,6, 11,0 Hz), 7,82 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,98-8,02 (1H, m), 8,73-8,76 (1H, m).

55 EM (ESI) m/z: 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

60

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

65 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,88-2,98 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,5, 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)oxazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

EM (ESI) m/z: 303 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 15(a) excepto porque se usó 5-cloro-7-ciano-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 8 en lugar de 5-cloro-7-etoxicarbonil-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-hidroxycarbamidoil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 105(a) (363 mg) en etanol (7,3 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxiamina (80 mg) y diisopropiletilamina (0,26 ml) a la misma y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 85 °C durante 3,5 horas. Se añadió agua, se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 372 mg del compuesto del título.

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoxazol

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-hidroxycarbamidoil)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 105(b) (370 mg) en ortoformiato de trimetilo (3,7 ml), se añadió complejo de trifluoruro de boro-etil éter (cantidad catalítica) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 55 °C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente de reacción mediante destilación a presión reducida, después se añadieron cloroformo (6 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con cloroformo, después se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 117 mg del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

(S)-5-Cloro-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-hidroxietil)aminocarbonil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 96(a) excepto porque se usó 2-hidroxietilamina en lugar de dimetilamina.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(2-hidroxietil)aminocarbonil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 106(a) (0,5 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se añadió la mezcla resultante a una disolución de trifenilfosfina (203 mg) y DDQ (175 mg) disueltos en 1,4-dioxano (2,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y después se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 200:1) para obtener 76 mg del compuesto del título.

(c) (S)-5-Cloro-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 106(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

EM (ESI) m/z: 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

(S)-5-Cloro-7-(metoximetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-metoximetilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvió (S)-5-cloro-7-hidroximetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol obtenido en el ejemplo 15(c) (166 mg) en THF (2,2 ml), se añadió hidruro de sodio (contenido del 60 %, 21 mg) al mismo, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió yoduro de metilo (270 μ l) a la misma y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas en este estado. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 91,5 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-7-metoximetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-metoximetilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 107(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83-2,92 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,95-3,99 (1H, m), 4,36-4,42 (1H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

(S)-5-Cloro-7-(isoxazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-acetil-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 15(a) excepto porque se usó 7-acetil-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 3 en lugar de 5-cloro-7-*etoxicarbonil*-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-(dimetilamino)acriloil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-acetil-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 108(a) (394 mg) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió un reactivo de Bredereck (250 μ l) a la misma y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 120 °C durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 96:4) para obtener 388 mg del compuesto del título.

(c) (S)-5-Cloro-7-(isoxazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-(dimetilamino)acriloil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 108(b) (314 mg), clorhidrato de hidroxiamina (97 mg) y piridina (113 μ l) en etanol (10 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 80 °C durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo y se lavó de manera secuencial con agua y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo: metanol = 96:4) para obtener 73 mg de un producto en bruto. Se disolvió el producto obtenido en cloroformo (1,8 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,9 ml) al mismo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, se lavó de manera secuencial con agua y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado,

cloroformo:metanol = 96:4) para obtener 29,6 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

(S)-5-Cloro-7-(isoxazol-5-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(3-(dimetilamino)acriloil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 108(b) (74 mg) y clorhidrato de hidroxiamina (23 mg) en etanol (3,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 80 °C durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, se lavó de manera secuencial con agua y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 96:4) para obtener 53,9 mg de un producto en bruto. Se disolvió el producto obtenido en cloroformo (1,3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,65 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, se lavó de manera secuencial con agua y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, cloroformo:metanol = 96:4) para obtener 31,4 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,87-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

(S)-7-Bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9 en lugar de 5-cloro-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,40 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,85 (1H, dt, J = 3,6, 12,8 Hz), 2,94 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 4,0, 12,8 Hz), 3,10-3,12 (1H, m), 3,41 (1H, dt, J = 3,6, 12,8 Hz), 3,94-3,97 (1H, m), 4,35-4,37 (1H, m), 7,19-7,20 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

(S)-5-Ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-ciano-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 17 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-ciano-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 111(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-ciano-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 111(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,96 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 4,01-4,06 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,83-7,87 (1H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,76-8,78 (1H, m).

5 EM (APCI) m/z: 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

(S)-5-Ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 111 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

15 EM (ESI) m/z: 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

(S)-5-Ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 111 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)oxazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-3,00 (2H, m), 3,08-3,19 (2H, m), 3,44-3,53 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 4,48-4,55 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 0,73 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 0,73 Hz), 7,99 (1H, d, J = 1,6 Hz).

25

EM (ESI) m/z: 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

30

(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-metil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 18 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-metil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 114(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

45

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-metil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 114(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 EM (APCI) m/z: 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

55

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 114 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

60 EM (APCI) m/z: 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 114 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)oxazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

EM (ESI) m/z: 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

5

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol y 7-bromo-5-fluoro-2-mercapto-6-(trifluorometil)benzoxazol obtenida en el ejemplo de referencia 19 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-fluoro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 117(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

20 (c) (S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-fluoro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 117(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 4,07-4,11 (1H, m), 4,47-4,52 (1H, m), 7,34 (1H, ddd, J = 1,0, 4,9, 7,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,85 (1H, dt, J = 2,0, 7,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,0, 8,1 Hz), 8,76-8,78 (1H, m).

30 EM (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

35 (S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 114 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,98 (2H, m), 3,11-3,16 (2H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 4,13-4,17 (1H, m), 4,52-4,58 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 12,5 Hz), 8,01(d, 1H, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

45

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 117(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,0, 2,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,25(dd, 1H, J = 0,5, 2,7 Hz).

55

EM (ESI) m/z: 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

60 (S)-5-Cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4,6-difluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-4,6-difluoro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 20 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4,6-difluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4,6-difluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 120(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4,6-difluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 120(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 4,02-4,06 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, dt, J = 2,0, 7,8 Hz), 8,76-8,78 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 121

(S)-5-Cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 120 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 4,02-4,06 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,04(d, 1H, J = 3,4 Hz).

30 EM (ESI) m/z: 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

(S)-4,5,6-Trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

35

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5,6-trifluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-4,5,6-trifluoro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 21 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(4,5,6-trifluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5,6-trifluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 122(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-4,5,6-Trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4,5,6-trifluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 122(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

55 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,79-2,94 (2H, m), 3,01-3,12 (2H, m), 3,31-3,45 (1H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 7,35 (1H, ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Hz), 7,61-7,70 (1H, m), 7,80-7,88 (1H, m), 8,75-8,81 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 349 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 123

(S)-4,5,6-Trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

65 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 122 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,84-2,99 (2H, m), 3,04-3,16 (2H, m), 3,38-3,53 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,40-4,54 (1H, m), 7,53-7,59 (1H, m), 8,02-8,08 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 355 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 124

(S)-4,5,6-Trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-4,5,6-trifluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 122(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,79-2,94 (2H, m), 3,01-3,15 (2H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 3,89-4,00 (1H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 6,51-6,57 (1H, m), 7,80-7,87 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 338 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 125

(S)-2-(2-Metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-2-mercapto-5-trifluorometilbenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 22 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

30 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 125(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35 (c) (S)-2-(2-Metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 125(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

40

EM (ESI) m/z: 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

45 (S)-2-(2-Metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 125 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

50 EM (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

(S)-2-(2-Metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 114 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)oxazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

60 EM (ESI) m/z: 353 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 128

(S)-5-Cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

65 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 23 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

5 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-fluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 128(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10

(c) (S)-5-Cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-fluoro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 128(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

15

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,45-4,50 (1H, m), 7,27-7,29 (1H, m), 7,81 (1H, dt, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,89 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,92-7,96 (1H, m), 8,72-8,74 (1H, m).

20

EM (ESI) m/z: 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

25 (S)-5-Cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 128 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

30 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,89-2,96 (2H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 4,08-4,11 (1H, m), 4,51-4,52 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 353 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 130

(S)-5-Cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 128(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

40

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 4,43-4,48 (1H, m), 6,52-6,53 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,5 Hz).

45

EM (ESI) m/z: 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

50

(S)-5-Cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-metilbenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 24 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

60 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-metil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 131(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

65 (c) (S)-5-Cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-metil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 131(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,54 (3H, s), 2,84-2,98 (2H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,96-4,07 (1H, m), 4,39-4,51 (1H, m), 7,21-7,30 (1H, m), 7,79 (1H, td, $J = 1,9, 7,8$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,96 (1H, dt, $J = 1,0, 8,0$ Hz), 8,69-8,76 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 343 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 132

(S)-5-Cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 131 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,85-3,01 (2H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,44 (1H, m), 4,02-4,13 (1H, m), 4,43-4,57 (1H, m), 7,44 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,93 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz).

EM (ESI) m/z : 349 (M+H) $^+$.

Ejemplo 133

25 (S)-5-Cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 131(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,50 (3H, s), 2,83-2,98 (2H, m), 3,06-3,17 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 4,37-4,49 (1H, m), 6,46-6,54 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

35 EM (ESI) m/z : 332 (M+H) $^+$.

Ejemplo 134

40 (S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-fluoro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 25 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-fluoro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 134(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-fluoro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 134(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

60 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,84-2,98 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,44 (1H, dt, $J = 3,5, 12,6$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 2,0, 13,0$ Hz), 4,40-4,54 (1H, m), 7,30 (1H, ddd, $J = 1,1, 4,8, 7,5$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 7,82 (1H, dt, $J = 1,9, 7,8$ Hz), 7,98 (1H, td, $J = 1,0, 8,0$ Hz), 8,70-8,79 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 397 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 135

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 134 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,85-3,00 (2H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,46 (1H, dt, J = 3,6, 12,6 Hz), 4,11 (1H, td, J = 1,8, 11,4 Hz), 4,44-4,59 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 3,3 Hz).

10 EM (ESI) m/z: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 134(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-3,00 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,44 (1H, dt, J = 3,5, 12,7 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 2,0, 13,0 Hz), 4,38-4,54 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 1,8, 2,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz).

25 EM (ESI) m/z: 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

(S)-5-Cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

30 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-6-metilbenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 26 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

35 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-metil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 137(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

40 (c) (S)-5-Cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-metil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 137(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (3H, s), 2,77-2,86 (2H, m), 3,01-3,05 (2H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 3,79-3,82 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 7,32-7,46 (3H, m), 7,82 (1H, dt, J = 1,7, 7,8 Hz), 8,77 (1H, d, J = 4,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

55 (S)-5-Cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 137 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

60 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,81-2,90 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 4,304,36 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 3,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 349 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 139

(S)-5-Cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 137(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,77-2,87 (2H, m), 3,01-3,05 (2H, m), 3,27-3,34 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,26-4,32 (1H, m), 6,52 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

(S)-5-Cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-metoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-6-metoxibenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 27 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-metoxi-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 102(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-metoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 140(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-metoxi-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 140(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,34 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,78-2,87 (2H, m), 2,96-3,06 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,84-3,88 (1H, m), 4,39-4,23 (1H, m), 7,33 (1H, ddd, J = 1,2, 4,9, 7,5 Hz), 7,37 (1H, s), 7,71 (1H, dt, J = 1,0, 7,9 Hz), 7,82 (1H, m), 8,77 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

(S)-5-Cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 140 excepto porque se usó 2-(tributilestanil)tiazol en lugar de 2-(tributilestanil)piridina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,85-2,92 (2H, m), 3,08-3,12 (2H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,02-4,06 (1H, m), 4,42-4,47 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

(S)-5-Cloro-6-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó una mezcla de 7-bromo-5-cloro-6-ciano-2-mercaptobenzoxazol y 7-bromo-5-cloro-4-ciano-2-mercaptobenzoxazol obtenida en el ejemplo de referencia 28 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-ciano-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-

butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 142(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Cloro-6-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

5 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-6-ciano-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 142(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,97 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 4,04-4,06 (1H, m), 4,44-4,49 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 360 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 143

(S)-5-Cloro-4-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó una mezcla de 7-bromo-5-cloro-6-ciano-2-mercaptobenzoxazol y 7-bromo-5-cloro-4-ciano-2-mercaptobenzoxazol obtenida en el ejemplo de referencia 28 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

25 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-ciano-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-ciano benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 143(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

30 (c) (S)-5-Cloro-4-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-ciano-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 143(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,99 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 4,55-4,61 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,91 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 3,2 Hz).

40 EM (ESI) m/z: 360 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

(S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol

45 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-6-trifluorometil-2-mercaptobenzoxazol y 7-bromo-5-fluoro-4-trifluorometil-2-mercaptobenzoxazol obtenida en el ejemplo de referencia 19 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

50 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-fluoro-6-trifluorometil-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 144(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

55 (c) (S)-5-Fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-fluoro-6-trifluorometil-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 144(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

65 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,77-2,89 (2H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 3,29-3,37 (1H, m), 3,83-3,86 (1H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 3,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

5 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(metilsulfonyl)benzoxazol

(a) (S)-1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(metilsulfonyl)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se disolvieron yoduro de cobre (I) (38 mg), L-prolina (46 mg) e hidróxido de sodio (16 mg) en DMSO (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 100 °C durante 5 minutos. Se añadieron (S)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (86 mg) y metanosulfonato de sodio (41 mg) a la mezcla de reacción y se realizó la reacción usando un reactor de microondas a 140 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 2:3) para obtener 50 mg del compuesto del título.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(metilsulfonyl)benzoxazol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(metilsulfonyl)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 145(a) en lugar de (S)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-2,97 (2H, m), 3,06-3,13 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,36-3,49 (1H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,36-4,48 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

30 (S)-5-Cloro-4-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

35 Se disolvieron (S)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 41(a) (108 mg), *N*-yodosuccinimida (56 mg) y acetonitrilo (2,0 ml) en ácido trifluoroacético (11 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 70 °C durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en cloroformo (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al mismo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con una disolución mixta de cloroformo y metanol y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC fraccional (para acetonitrilo:agua = desde 1:3 hasta 3:1) para obtener 11 mg del compuesto del título.

45 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,47-4,49 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 4,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 455 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 147

(S)-5-Cloro-6-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

55 De una manera similar al ejemplo 146, se hicieron reaccionar todos los reactivos y los disolventes en una cantidad de 3 veces y, como resultado, se obtuvieron 104 mg del compuesto del título, es decir, un isómero de posición del compuesto obtenido en el ejemplo 146.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,71-2,88 (2H, m), 2,95-3,06 (2H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,78 (1H, dd, J = 1,9 Hz, 13,0 Hz), 4,20-4,32 (1H, m), 7,38 (1H, ddd, J = 7,6, 4,9, 1,2 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,80-7,89 (1H, m), 8,74-8,79 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

65 (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenil-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-yodo-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-5-cloro-4-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol obtenido en el ejemplo 146 (103 mg), dicarbonato de di-*terc*-butilo (42,6 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (21,8 mg) en agua (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo, después se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 51 mg del compuesto del título como un producto en bruto.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-fenil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 27(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-yodo-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 148(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina y porque se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido ciclopropilborónico.

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenil-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-fenil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 148(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,81-2,97 (2H, m), 3,04-3,15 (2H, m), 3,32-3,47 (1H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 4,36-4,48 (1H, m), 7,29 (1H, ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,1$ Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,79-7,87 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,02 (1H, m), 8,72-8,80 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 405 (M+H) $^+$.

Ejemplo 149

(S)-5-Cloro-4-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-ciclopropil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 27(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-yodo-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 148(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-ciclopropil-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-ciclopropil-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 149(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,00-1,11 (2H, m), 1,47-1,60 (5H, m), 2,23-2,38 (1H, m), 3,04-3,18 (1H, m), 3,20-3,38 (2H, m), 3,40-3,52 (1H, m), 3,62-3,77 (1H, m), 4,15-4,27 (1H, m), 4,60-4,74 (1H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,75-7,83 (1H, m), 7,84-7,91 (2H, m), 8,70-8,78 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 369 (M+H) $^+$.

Ejemplo 150

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metiltio)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(metiltio)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (430 mg) en THF (1,0 ml), se añadió una disolución de complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-magnesio-cloruro de litio (1,0 M, disolución en THF/tolueno, 1,2 ml) a la misma, se agitó la mezcla resultante a -55 °C durante 2 horas, después se añadió S-metanotiosulfonato de metilo (113 μl) a la misma y se agitó adicionalmente la mezcla resultante a -20 °C durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 371 mg del compuesto del título como un producto en bruto.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metiltio)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 41(a) y 41(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(metiltio)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 150(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,72 (3H, s), 2,83-2,99 (2H, m), 3,03-3,19 (2H, m), 3,43 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 13,0, 2,0 Hz), 4,42-4,54 (1H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,96 (1H, m), 8,71-8,77 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metilsulfonyl)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(metilsulfonyl)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (430 mg) en THF (1,0 ml), se añadió una disolución de complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-magnesio-cloruro de litio (1,0 M, disolución en THF/tolueno, 1,2 ml) a la misma y se agitó la mezcla resultante a -55 °C durante 2 horas, después se añadió S-metanotiosulfato de metilo (113 μl) a la misma y se agitó adicionalmente la mezcla resultante a -20 °C durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se disolvieron el residuo obtenido y ácido m-cloroperbenzoico (155 mg) en cloroformo (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con cloroformo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 97,4 mg del compuesto del título como un producto en bruto.

(b) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metilsulfonyl)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 41(a) y 41(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(metilsulfonyl)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 151(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,53 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,08 (1H, td, J = 3,8, 12,5 Hz), 3,18 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,24-3,33 (1H, m), 3,37 (1H, J = 11,0 Hz), 3,49 (3H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,1, 13,7 Hz), 4,64-4,74 (1H, m), 7,36 (1H, ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz), 7,87 (1H, dt, J = 1,9, 7,7 Hz), 7,93 (1H, s), 7,95-7,99 (1H, m), 8,75-8,77 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

(S)-6-Bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(6-bromo-5-cloro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se disolvieron (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 41(a) (53,5 mg) y N-bromosuccinimida (22 mg) en acetonitrilo (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 65,7 mg del compuesto del título como un producto en bruto.

(b) (S)-6-Bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(6-bromo-5-cloro-7-(piridin-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 152(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,76-2,86 (2H, m), 3,00-3,04 (2H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 4,28-4,29 (1H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 4,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

5

(S)-5-Cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-hidroxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se disolvió (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a) (430 mg) en THF (1,0 ml), se añadió una disolución de complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-magnesio-cloruro de litio (1,0 M, disolución en THF/tolueno, 1,2 ml) a la misma y se agitó la mezcla resultante a -55 °C durante 2 horas y después se agitó adicionalmente en una atmósfera de aire a -20 °C durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se disolvieron el residuo obtenido y ácido m-cloroperbenzoico (155 mg) en cloroformo (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con cloroformo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 57 mg del compuesto del título como un producto en bruto.

15

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 107(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-hidroxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 153(a) en lugar de (S)-5-cloro-7-hidroxi-2-(2-metilpiperazin-1-il) benzoxazol.

30

(c) (S)-5-Cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 41(a) y 41(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 153(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,93-2,96 (2H, m), 3,12-3,15 (2H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,31 (3H, s), 4,45 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,88 (1H, s), 7,92 (1H, m), 8,68-8,75 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 359 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 154

(S)-5-Cloro-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 excepto porque se usó 5-cloro-7-metil-2-mercaptobenzoxazol en lugar de 5-cloro-7-metoxi-2-mercaptobenzoxazol.

EM (ESI) m/z: 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

50

(S)-5-Cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-metoxi-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

55 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 153(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

60

(b) (S)-5-Cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-4-metoxi-7-(tiazol-2-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 155(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

65 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,86-2,99 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 4,00-4,12 (1H, m), 4,34 (3H, s), 4,40-4,55 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,89 (1H, s), 7,91 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

5

(S)-5-Cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 83(a) y 83(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-metoxibenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 153(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

10

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,86-2,99 (2H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,38-3,47 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,24 (3H, s), 4,39-4,48 (1H, m), 6,50 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 7,59 (1H, s), 7,74 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

15

EM (ESI) m/z: 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

20

(R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

25

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 12 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9 y porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

30

(b) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 157(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

35

(c) (R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 157(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

40

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 4,03-4,06 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,81-7,85 (1H, m), 7,93 (1H, s), 7,95-7,97 (1H, m), 8,74-8,76 (1H, m).

45

EM (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

50

(R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 157(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

55

(b) (R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 158(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

60

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,85-3,02 (2H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,45-4,60 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,94 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 3,2 Hz).

65

EM (ESI)m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

5 (R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 83(a) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 157(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(b) (R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

15 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 159(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 4,01-4,05 (1H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 1,9, 2,5 Hz), 7,71 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 402 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 160

(S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometoxi)benzoxazol

30 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-6-(trifluorometoxi)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 29 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9.

35 (b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

40 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-6-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 160(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometoxi)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 160(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,82-2,92 (2H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,95-3,96 (1H, m), 4,38-4,41 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

55 (S)-5-Cloro-6-metoxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-6-metoxi-7-metil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 30 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,37 (3H, s), 2,91 (1H, dt, J = 3,6, 12,4 Hz), 3,00 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 4,4, 12,4 Hz), 3,20 (1H, d, J = 12 Hz), 3,43 (1H, dt, J = 3,6, 12,8 Hz), 3,71 (3H, s), 3,99-4,03 (1H, m), 4,43-4,46 (1H, m), 7,19 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 162

(S)-5-Cloro-6-hidroxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

5 Se disolvió (S)-5-Cloro-6-metoxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol obtenido en el ejemplo 161 (216 mg) en diclorometano (8 ml), se añadió tribromuro de boro (una disolución 1 M en diclorometano, 2,9 ml) al mismo a temperatura ambiente y después se agitó la mezcla resultante durante 3 horas en este estado. Se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener 130 mg del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,36 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,81 (1H, dd, $J = 4, 12,4$ Hz), 2,90 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,03 (1H, dd, $J = 4, 13,2$ Hz), 3,06 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,38-3,40 (1H, m), 3,85-3,88 (1H, m), 4,26-4,30 (1H, m), 7,03 (1H, s).

15 EM (ESI) m/z : 282 (M+H) $^+$.

Ejemplo 163

(S)-4-Bromo-6-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

20 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 4-bromo-6-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 31 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

EM (ESI) m/z : 330 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 164

(S)-6-Cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(4-bromo-6-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

30 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 4-bromo-6-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 31 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

(b) (S)-6-Cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

35 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 23(a) y 23(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4-bromo-6-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 164(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J = 2,0, 3,4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

45 EM (ESI) m/z : 318 (M+H) $^+$.

Ejemplo 165

(R)-6-Cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

(a) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(4-bromo-6-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

50 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 4-bromo-6-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 31 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9 y porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

(b) (R)-6-Cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

60 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 23(a) y 23(b) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4-bromo-6-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 165(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

65 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J = 2,0, 3,4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

EM (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

5 (S)-6-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 33(a) y 33(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(4-bromo-6-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 164(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 4,08-4,11 (1H, m), 4,48-4,54 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 1,7, 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,4 Hz).

15 EM (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

20 (S)-5-Bromo-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 4-bromo-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 32 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,93 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,36 (1H, dt, J = 3,6, 12,4 Hz), 3,95-3,98 (1H, m), 4,47-4,40 (1H, m), 7,08-7,11 (2H, m), 7,45 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

30 (S)-5-Ciano-7-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-ciano-6-metoxi-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 33 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,83-2,93 (2H, m), 3,06-3,12 (2H, m), 3,39 (1H, dt, J = 3,6, 12,4 Hz), 3,98 (3H, s), 4,00-4,02 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,28 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 273 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 169

(S)-5-Cloro-6,7-dimetoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-6,7-dimetoxi-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 34 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,92 (1H, dt, J = 4, 12,8 Hz), 3,03 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 4,4, 12,8 Hz), 3,22 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,45 (1H, dt, J = 4, 12,8 Hz), 3,86 (3H, s), 3,98-4,02 (1H, m), 4,15 (3H, s), 4,42-4,45 (1H, m), 7,04 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

55 (S)-5-Cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-6-metil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 35 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

60 EM (ESI) m/z: 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

65 (S)-5-Cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-6-metoxi-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 36 y (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

EM (ESI) m/z: 282 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 172

(S)-7-Metil-5-(pirrolidin-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

10 (a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-bromo-7-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 5-bromo-7-metil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 5 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol.

15 (b) (S)-7-Metil-5-(pirrolidin-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 20(a) y 20(b) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-bromo-7-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 172(a) en lugar de (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

20

EM (ESI) m/z: 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

25 (S)-7-Metil-5-(tiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar a los ejemplos 16(b) y 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-bromo-7-metilbenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 172(a) en lugar de (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

30

EM (ESI) m/z: 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

35 (R)-5-Cloro-7-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 2 a partir de 5-cloro-7-etil-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 y (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,77 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,02-3,11 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,15-4,22 (1H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz).

45 EM (ESI) m/z: 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

(R)-5-Cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

50 (a) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 12 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9 y porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-2-metilpiperazina en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

55

(b) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 176(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

60

(c) (R)-5-Cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

65

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-

butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 176(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,83-2,92 (1H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,26 (1H, dt, J = 3,3, 12,3 Hz), 4,18-4,32 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,94 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

(S)-5-Cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

(a) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometoxi)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 12 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 9 y porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-2-metilpiperazina en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

(b) (S)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 35(a) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 177(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 16(a).

(c) (S)-5-Cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol-2-il)-2-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 177(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,83-2,92 (1H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,26 (1H, dt, J = 3,3, 12,3 Hz), 4,18-4,33 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,94 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

(R)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

(a) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(a) excepto porque se usó 7-bromo-5-cloro-2-mercapto-4-(trifluorometil)benzoxazol obtenido en el ejemplo de referencia 10 en lugar de 7-bromo-5-cloro-2-mercaptobenzoxazol y porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-metilpiperazina.

(b) (R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 41(a) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 178(a) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

(c) (S)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 178(b) en lugar de (S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,46-4,51 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,83-7,87 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,99-8,01 (1H, m), 8,76-8,78 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

(*R*)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

5 (a) (*S*)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

10 Se disolvieron (*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 178(a) (100 mg, 0,2 mmol), bromuro de 2-tiazolil-cinc (0,8 ml, 2,0 equivalentes, una disolución 0,5 M en THF), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (16 mg, 0,1 equivalentes) en tolueno (1,4 ml) y se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite a 85 °C durante 2,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó la mezcla resultante con una disolución acuosa de cloruro de amonio y una solución salina saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de revelado, hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 85 mg del compuesto del título.

15 EM (ESI) m/z: 503 (M+H)⁺.

20 (b) (*R*)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 179(a) en lugar de (*S*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,88-2,97 (2H, m), 3,10-3,16 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), 4,13-4,16 (1H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,95 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 3,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 403 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 180

(*R*)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

35 (a) (*R*)-1-*terc*-Butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 45(a) excepto porque se usó (*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 178(a) en lugar de (*S*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(7-bromo-5-clorobenzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina y porque se usó pirazol en lugar de 1,2,3-triazol.

40 (b) (*R*)-5-Cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol

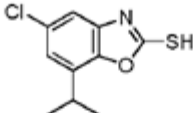
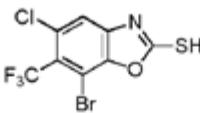
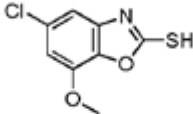
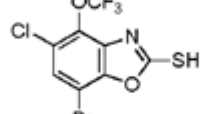
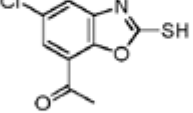
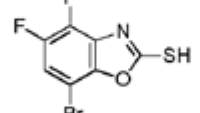
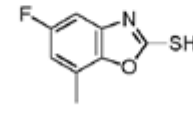
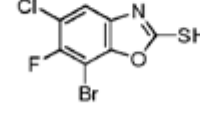
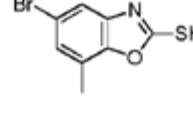
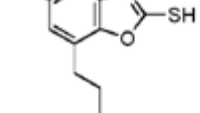
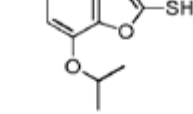
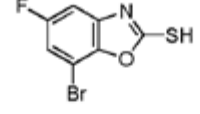
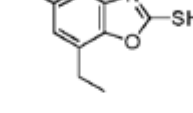
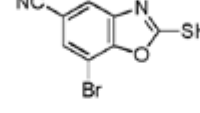
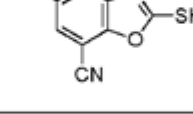
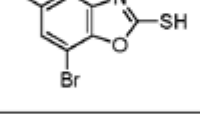
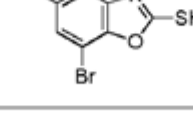
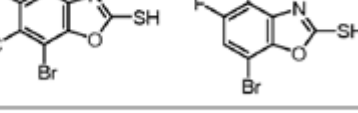
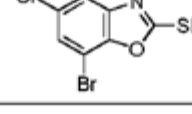
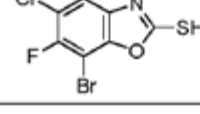
45 Se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 16(c) excepto porque se usó (*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina obtenida en el ejemplo 180(a) en lugar de (*S*)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(5-cloro-7-(tiofen-3-il)benzoxazol-2-il)-3-metilpiperazina.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 4,05-4,09 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 1,8, 2,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,2 Hz).

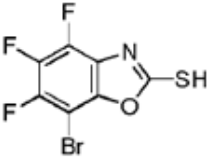
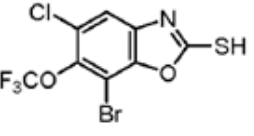
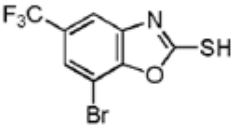
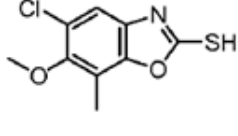
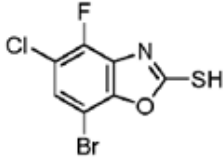
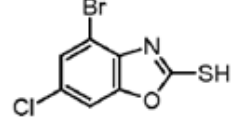
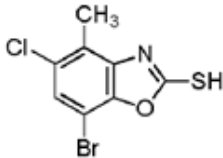
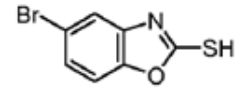
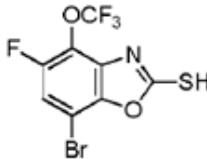
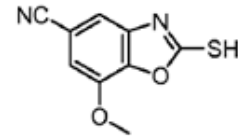
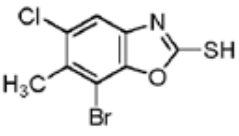
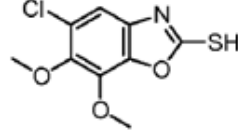
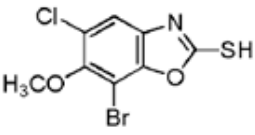
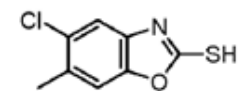
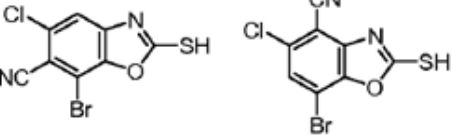
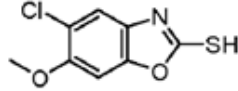
EM (ESI) m/z: 386 (M+H)⁺

55 En la siguiente descripción, la tabla 1 y la tabla 2 ilustran los compuestos de los ejemplos de referencia, y de la tabla 3 a la tabla 11 ilustran los compuestos de los ejemplos.

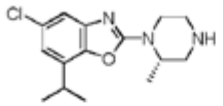
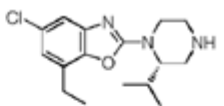
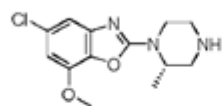
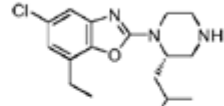
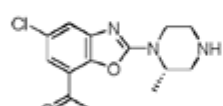
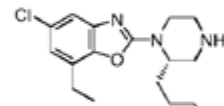
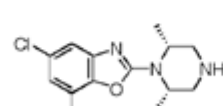
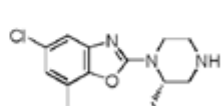
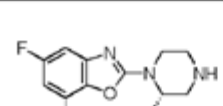
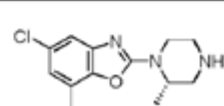
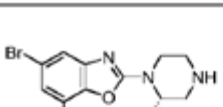
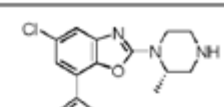
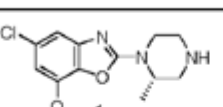
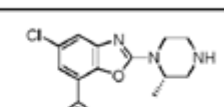
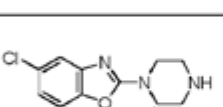
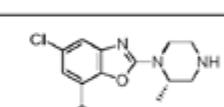
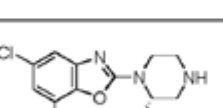
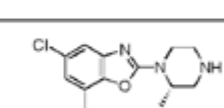
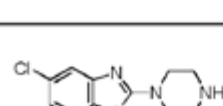
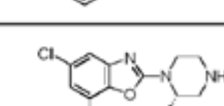
[Tabla 1]

Ejemplo de referencia		Ejemplo de referencia	
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[Tabla 2]

Ejemplo de referencia		Ejemplo de referencia	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	
25		33	
26		34	
27		35	
28		36	

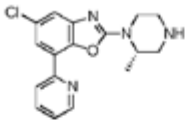
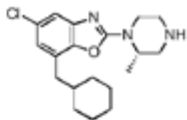
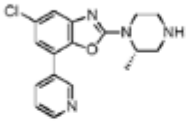
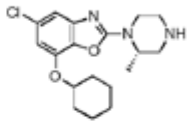
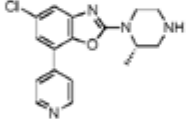
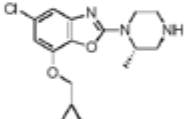
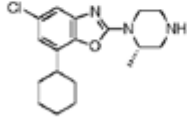
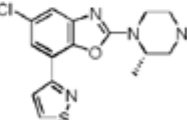
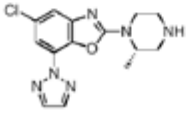
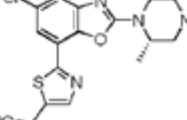
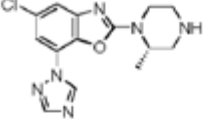
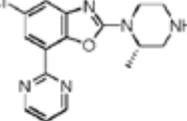
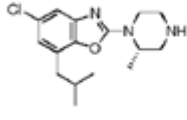
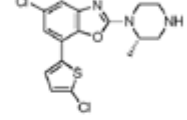
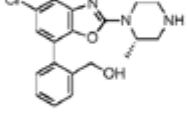
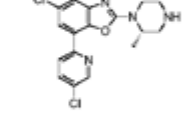
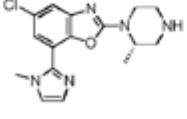
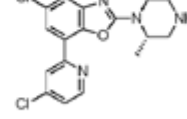
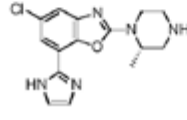
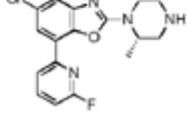
[Tabla 3]

Ejemplo		Ejemplo	
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[Tabla 4]

Ejemplo		Ejemplo	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[Tabla 5]

Ejemplo		Ejemplo	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

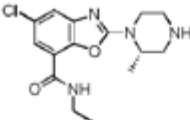
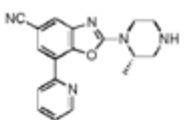
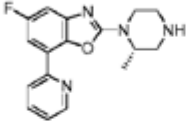
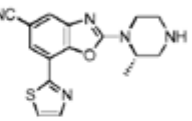
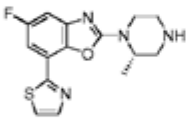
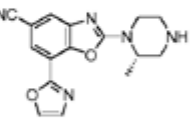
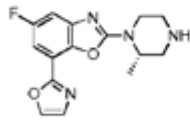
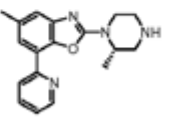
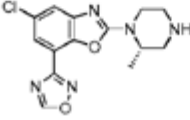
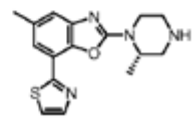
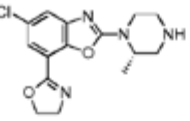
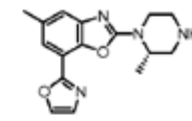
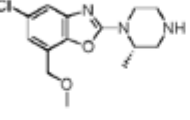
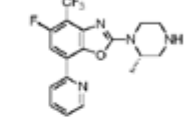
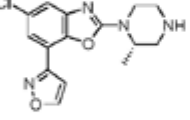
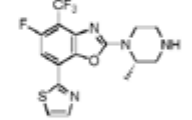
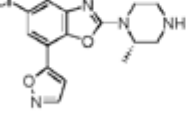
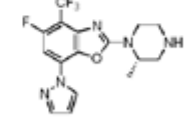
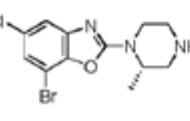
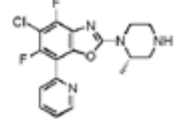
[Tabla 6]

Ejemplo		Ejemplo	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	

[Tabla 7]

Ejemplo		Ejemplo	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	

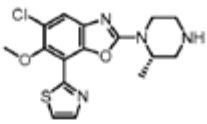
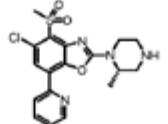
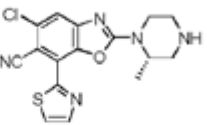
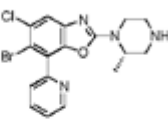
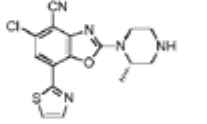
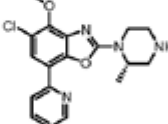
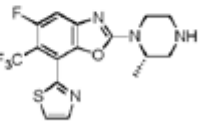
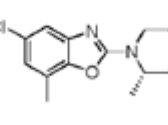
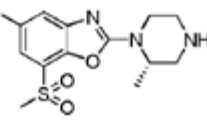
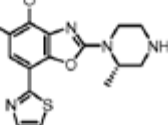
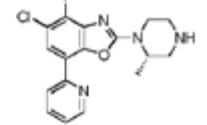
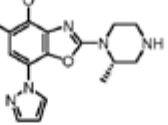
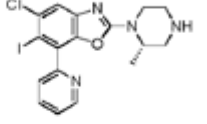
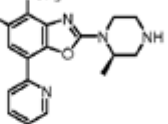
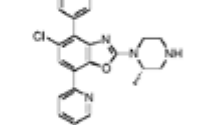
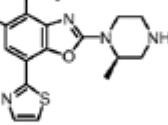
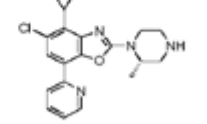
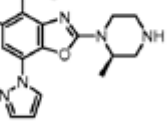
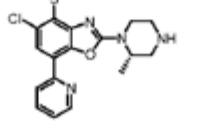
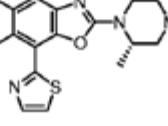
[Tabla 8]

Ejemplo		Ejemplo	
101		111	
102		112	
103		113	
104		114	
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	

[Tabla 9]

Ejemplo		Ejemplo	
121		131	
122		132	
123		133	
124		134	
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	
129		139	
130		140	

[Tabla 10]

Ejemplo		Ejemplo	
141		151	
142		152	
143		153	
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	

[Tabla 11]

Ejemplo		Ejemplo	
161		171	
162		172	
163		173	
164		174	
165			
166		176	
167		177	
168		178	
169		179	
170		180	

5 Ejemplo de prueba 1, evaluación de la inhibición de PDE4

Se midió la actividad inhibidora de PDE4 usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de la siguiente manera: uno en el que un compuesto de muestra disuelto en dimetilsulfóxido se diluyó 10 veces con una disolución de tampón para reacción que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EDTA 1,7 mM y albúmina de suero

bovino (BSA) 0,3 mg/ml se añadió a 10 µl/pocillo a una placa de ensayo de 96 pocillos. Además, se añadió PDE4 diluido 750 veces con una disolución de tampón para reacción a 50 µl/pocillo, después se añadió sal de trietilamonio de [2,8-³H]-adenosina-3',5'-fosfato cíclico diluida 1000 veces con una disolución de tampón para reacción a 40 µl/pocillo y se dejó reposar la placa a temperatura ambiente durante 120 minutos. Después de eso, se añadió una suspensión de perlas de YSi-SPA de unión a ARN que contenía ZnSO₄ 200 mM a 50 µl/pocillo y se dejó reposar la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos para adsorber el producto de reacción enzimática sobre las perlas. Después de eso, se midió la radiactividad con un contador de centelleo de líquidos para placas de 96 pocillos. Cuando se usó uno suplementado solo con una disolución de tampón para reacción sin añadir la preparación enzimática como blanco y se usó uno suplementado con la preparación enzimática pero suplementado solo con dimetilsulfóxido en lugar de la disolución de muestra como control, se calculó la tasa de inhibición del compuesto de prueba con respecto al control según la siguiente expresión de cálculo:

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (\text{Valor numérico de la adición de cada muestra} - \text{Valor de blanco}) / (\text{Valor de control} - \text{Valor de blanco})\} \times 100$$

Los resultados de medir la tasa de inhibición de PDE4 del compuesto de prueba a 1 µM mediante el método mencionado anteriormente se muestran en las tablas 12 a 14.

[Tabla 12]

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 µM (%))	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 µM (%))	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 µM (%))
Ejemplo 1	87	Ejemplo 21	59	Ejemplo 41	93
Ejemplo 2	23	Ejemplo 22	40	Ejemplo 42	66
Ejemplo 3	50	Ejemplo 23	95	Ejemplo 43	61
Ejemplo 4	18	Ejemplo 24	27	Ejemplo 44	64
Ejemplo 5	25	Ejemplo 25	53	Ejemplo 45	87
Ejemplo 6	36	Ejemplo 26	61	Ejemplo 46	29
Ejemplo 7	59	Ejemplo 27	85	Ejemplo 47	35
Ejemplo 8	79	Ejemplo 28	81	Ejemplo 48	53
Ejemplo 9	50	Ejemplo 29	63	Ejemplo 49	17
Ejemplo 10	36	Ejemplo 30	61	Ejemplo 50	62
Ejemplo 11	26	Ejemplo 31	51	Ejemplo 51	12
Ejemplo 12	<10	Ejemplo 32	62	Ejemplo 52	57
Ejemplo 13	<10	Ejemplo 33	93	Ejemplo 53	50
Ejemplo 14	37	Ejemplo 34	89	Ejemplo 54	92
Ejemplo 15	21	Ejemplo 35	96	Ejemplo 55	80
Ejemplo 16	75	Ejemplo 36	39	Ejemplo 56	87
Ejemplo 17	84	Ejemplo 37	98	Ejemplo 57	54
Ejemplo 18	76	Ejemplo 38	68	Ejemplo 58	77
Ejemplo 19	76	Ejemplo 39	42	Ejemplo 59	71
Ejemplo 20	71	Ejemplo 40	68	Ejemplo 60	63

[Tabla 13]

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 µM (%))	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 µM (%))	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 µM (%))
Ejemplo 61	81	Ejemplo 81	68	Ejemplo 101	27
Ejemplo 62	65	Ejemplo 82	94	Ejemplo 102	85
Ejemplo 63	87	Ejemplo 83	92	Ejemplo 103	96
Ejemplo 64	73	Ejemplo 84	95	Ejemplo 104	88
Ejemplo 65	83	Ejemplo 85	26	Ejemplo 105	61
Ejemplo 66	57	Ejemplo 86	91	Ejemplo 106	42
Ejemplo 67	70	Ejemplo 87	96	Ejemplo 107	66
Ejemplo 68	38	Ejemplo 88	95	Ejemplo 108	66
Ejemplo 69	65	Ejemplo 89	88	Ejemplo 109	61
Ejemplo 70	38	Ejemplo 90	96	Ejemplo 110	57
Ejemplo 71	30	Ejemplo 91	89	Ejemplo 111	83
Ejemplo 72	28	Ejemplo 92	71	Ejemplo 112	94
Ejemplo 73	93	Ejemplo 93	95	Ejemplo 113	71
Ejemplo 74	83	Ejemplo 94	62	Ejemplo 114	77

ES 2 714 705 T3

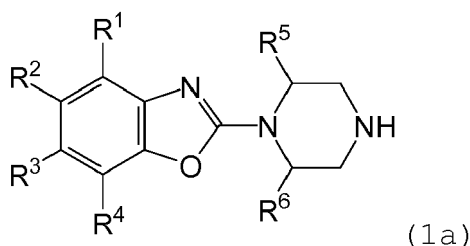
Ejemplo 75	45	Ejemplo 95	71	Ejemplo 115	91
Ejemplo 76	73	Ejemplo 96	<10	Ejemplo 116	80
Ejemplo 77	30	Ejemplo 97	10	Ejemplo 117	88
Ejemplo 78	58	Ejemplo 98	<10	Ejemplo 118	99
Ejemplo 79	53	Ejemplo 99	<10	Ejemplo 119	91
Ejemplo 80	42	Ejemplo 100	16	Ejemplo 120	41

[Tabla 14]

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 μ M (%))	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 μ M (%))	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PDE4 (1 μ M (%))
Ejemplo 121	62	Ejemplo 141	77	Ejemplo 161	19
Ejemplo 122	79	Ejemplo 142	86	Ejemplo 162	35
Ejemplo 123	95	Ejemplo 143	94	Ejemplo 163	52
Ejemplo 124	46	Ejemplo 144	41	Ejemplo 164	75
Ejemplo 125	91	Ejemplo 145	80	Ejemplo 165	31
Ejemplo 126	95	Ejemplo 146	95	Ejemplo 166	71
Ejemplo 127	90	Ejemplo 147	53	Ejemplo 167	16
Ejemplo 128	79	Ejemplo 148	94	Ejemplo 168	13
Ejemplo 129	97	Ejemplo 149	91	Ejemplo 169	22
Ejemplo 130	83	Ejemplo 150	91	Ejemplo 170	15
Ejemplo 131	90	Ejemplo 151	76	Ejemplo 171	14
Ejemplo 132	94	Ejemplo 152	68	Ejemplo 172	<10
Ejemplo 133	92	Ejemplo 153	93	Ejemplo 173	35
Ejemplo 134	88	Ejemplo 154	39	Ejemplo 174	21
Ejemplo 135	99	Ejemplo 155	96		
Ejemplo 136	90	Ejemplo 156	91	Ejemplo 176	91
Ejemplo 137	33	Ejemplo 157	41	Ejemplo 177	93
Ejemplo 138	86	Ejemplo 158	88	Ejemplo 178	33
Ejemplo 139	39	Ejemplo 159	57	Ejemplo 179	79
Ejemplo 140	35	Ejemplo 160	86	Ejemplo 180	43

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que es un compuesto de fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable de mismo:



en la que

R¹-R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de

(i) H, halógeno, hidroxilo, ciano, di-(alquil C₁₋₆)amino, mono y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, y

(ii) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociclilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, cicloalquilamino C₃₋₇, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquiloxilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociclioxilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆ e hidroxiaminocarbonilo;

cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, aminocarbonilo, oxo, nitro, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

y R²-R⁴ pueden ser adicionalmente carboxilo, o alquiloxycarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se definió anteriormente; y

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆, con la condición de que (i) se excluye que R¹-R⁴ sean todos H y (ii) se excluye que R⁵ y R⁶ sean ambos H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona de H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona de (i) H, halógeno, ciano; y (ii) alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₇, grupo arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico, heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquiloxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido,

R² se selecciona de H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S,

R³ se selecciona de H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y

R⁴ se selecciona de (i) H, halógeno, carboxilo, ciano, di-(alquil C₁₋₆)amino, mono y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; y (ii) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, cicloalquilamino C₃₋₇, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, heterociclioxilo de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆ e hidroxiaminocarbonilo; cada uno opcionalmente sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes compuestos y sales farmacológicamente aceptables de los mismos:

(S)-5-cloro-7-isopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,

(S)-5-cloro-7-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
5 (S)-5-cloro-7-acetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
meso-5-cloro-2-(2,6-cis-dimetilpiperazin-1-il)-7-metilbenzoxazol,
(S)-5-fluoro-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
10 (S)-5-bromo-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-isopropoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
15 (S)-5-cloro-7-etoxicarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-7-etil-2-(2-isopropilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-etil-2-(2-isobutilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-2-(2-n-butilpiperazin-1-il)-5-cloro-7-etilbenzoxazol,
25 (S)-5-cloro-7-etil-2-(2-etilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-idrossimetil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
30 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(furan-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenilbenzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirrolidin-1-il)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(morfolin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piperidin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
45 (S)-5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-dietilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
50 (S)-5-cloro-7-dimetilamino-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(ciclopentilossi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-7-etossi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-n-propossibenzoazol,
60 (S)-5-cloro-7-ciclopentil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-7-n-butil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1H-pirazol-1-il)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(ossazol-2-il)benzoxazol,

(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
5 (S)-5-cloro-7-(1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-4-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-5-il)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-7-(5-metilfuran-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
15 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-3-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-4-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-7-ciclohexil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoxazol,
25 (S)-5-cloro-7-isobutil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-idrossimetilfenil)benzoxazol,
30 (S)-5-cloro-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-7-(ciclohexilossi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(ciclopropilmetossi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-7-(isotiazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-idrossimetiltiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
45 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(pirimidin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-clorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
50 (S)-5-cloro-7-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(6-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-7-(5-cianotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-metiltiazol-2-il)benzoxazol,
60 (S)-5-cloro-7-(2-clorotiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-carbamoil-tiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(3-cianopiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-7-(5-fluorotiofen-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,

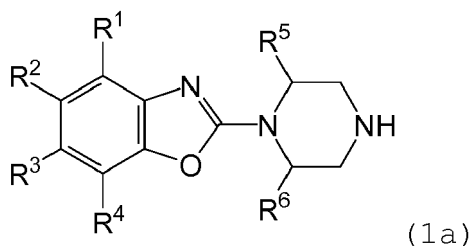
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-metilpiridin-2-il)benzoxazol,
5 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-metiltiazol-4-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-fenoxibenzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-clorotiazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
15 (S)-7-bencil-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(5-(hidroximetil)tiazol-4-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
20 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(5-nitrotiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
25 5-cloro-2-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-7-(tetrahidrofurano-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
30 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
35 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
(S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
45 (S)-4,5-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,
50 (S)-5-cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-6-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-n-propilbenzoxazol,
(S)-5-cloro-7-dimetilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
60 (S)-5-cloro-7-dietilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-hidroxiaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-carboxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-7-metilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,

(S)-5-cloro-7-etilaminocarbonil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
5 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol,
10 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(metoximetil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
15 (S)-5-cloro-7-(isoxazol-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-7-(isoxazol-5-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
20 (S)-7-bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
(S)-5-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
25 (S)-5-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
30 (S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
35 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
40 (S)-5-cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4,6-difluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5,6-trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
45 (S)-4,5,6-trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
(S)-4,5,6-trifluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,
50 (S)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol,
(S)-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(oxazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol,
55 (S)-5-cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
60 (S)-5-cloro-4-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
(S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
65 (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,

(S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 5 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 10 (S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 15 (S)-5-cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
 20 (S)-5-cloro-4-ciano-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(metilsulfonil)benzoxazol,
 25 (S)-5-cloro-4-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-yodo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 30 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenil-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-4-ciclopropil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metiltio)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 35 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(metilsulfonil)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 (S)-6-bromo-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 40 (S)-5-cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)benzoxazol,
 45 (S)-5-cloro-4-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,
 (*R*)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 50 (*R*)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 (*R*)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 55 (S)-5-cloro-6-metoxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-idroxi-7-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 60 (S)-4-bromo-6-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-6-cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (*R*)-6-cloro-4-(furan-2-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 65 (S)-6-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-1-il)benzoxazol,

- (S)-5-bromo-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-ciano-7-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6,7-dimetoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-metil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-6-metoxi-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-7-metil-5-(pirrolidin-1-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (S)-7-metil-5-(tiofen-3-il)-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (R)-5-cloro-7-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)benzoxazol,
 (R)-5-cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 (S)-5-cloro-2-(3-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzoxazol,
 (R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol,
 (R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol, y
 (R)-5-cloro-2-(2-metilpiperazin-1-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzoxazol.

5. Compuesto, que es un compuesto de fórmula (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento:



en la que

R^1 - R^4 se seleccionan cada uno independientemente de

(i) H, halógeno, hidroxilo, ciano, di-(alquil C_{1-6})amino, mono y di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, y

(ii) alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} mono o policíclico, aralquilo C_{7-11} mono o policíclico, heterociclilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, cicloalquilamino C_{3-7} , alquiloxilo C_{1-6} , cicloalquiloxilo C_{3-7} , ariloxilo C_{6-10} mono o policíclico, aralquiloxilo C_{7-11} mono o policíclico, heterociciloxilo de 4 a 10 miembros mono o bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} e hidroxiaminocarbonilo;

cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , aminocarbonilo, oxo, nitro, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} ;

y R^2 - R^4 pueden ser adicionalmente carboxilo; o alquiloxicarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se definió anteriormente; y

R^5 es H o alquilo C_{1-6} y R^6 es alquilo C_{1-6} , o R^5 es alquilo C_{1-6} y R^6 es H o alquilo C_{1-6} .

6. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que en la fórmula (1a) R^2 se selecciona de H, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S.

7. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que en la fórmula (1a)
- 5 R¹ se selecciona de (i) H, halógeno, ciano; y (ii) alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₇, grupo arilo C₆₋₁₀ monocíclico o policíclico, heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquiloxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido,
- 10 R² se selecciona de H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S,
- 15 R³ se selecciona de H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y
- 20 R⁴ se selecciona de (i) H, halógeno, carboxilo, ciano, di-(alquil C₁₋₆)amino, mono y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; y (ii) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, aralquilo C₇₋₁₁ mono o policíclico, heterociclilo de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, cicloalquilamino C₃₋₇, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀ mono o policíclico, heterocicliloxilo de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆ e hidroxiaminocarbonilo; cada uno opcionalmente sustituido.
8. Compuesto parara su uso según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que el medicamento comprende además un excipiente.
- 25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 5-8 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad provocada por PDE4, seleccionándose la enfermedad de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, reumatismo, dermatitis atópica, artritis psoriásica, psoriasis vulgar, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, depresión, trastornos de la memoria y el aprendizaje, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
- 30 10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 como principio activo.
- 35 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además un excipiente.
- 40 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad provocada por PDE4, seleccionándose la enfermedad de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, reumatismo, dermatitis atópica, artritis psoriásica, psoriasis vulgar, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, depresión, trastornos de la memoria y el aprendizaje, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.