



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 510**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06723145 .6**

96 Fecha de presentación : **28.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1858901**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

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

30 Prioridad: **09.03.2005 EP 05101815**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

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

72 Inventor/es: **Binggeli, Alfred;**
Christ, Andreas, Dominik;
Green, Luke, Gideon, Granville;
Guba, Wolfgang;
Maerki, Hans-Peter;
Martin, Rainer, Eugen y
Mohr, Peter

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

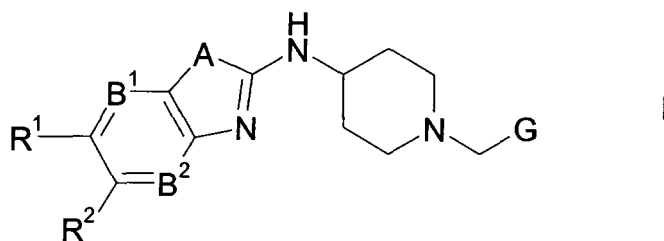
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzotiazol, tiazolopiridina, benzooxazol y oxazolopiridina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotiazol, tiazolopiridina, benzooxazol y oxazolopiridina, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para prevenir y/o tratar la diabetes mellitus y otros trastornos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



en la que

A es S u O;

B¹ es CR³ y B² es CR⁴, o

B¹ es N y B² es CR⁴, o

B¹ es CR³ y B² es N;

uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y

el otro de R¹ y R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, -NHCOR⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², -NHSO₂R¹³, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y nitro;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇,

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

tienilo sin sustituir, tienilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir, tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

alquilo C₁₋₇ sustituido por un resto elegido entre el grupo formado por

cicloalquilo C₃₋₇,

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

tienilo sin sustituir, tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir y tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolina;

ES 2 317 510 T3

R^9 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} ,

cicloalquilo C_{3-7} ,

halógeno-alquilo C_{1-7}

fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno,

heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno;

R^{10} y R^{11} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{12} es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{13} se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} ,

cicloalquilo C_{3-7} ,

fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno,

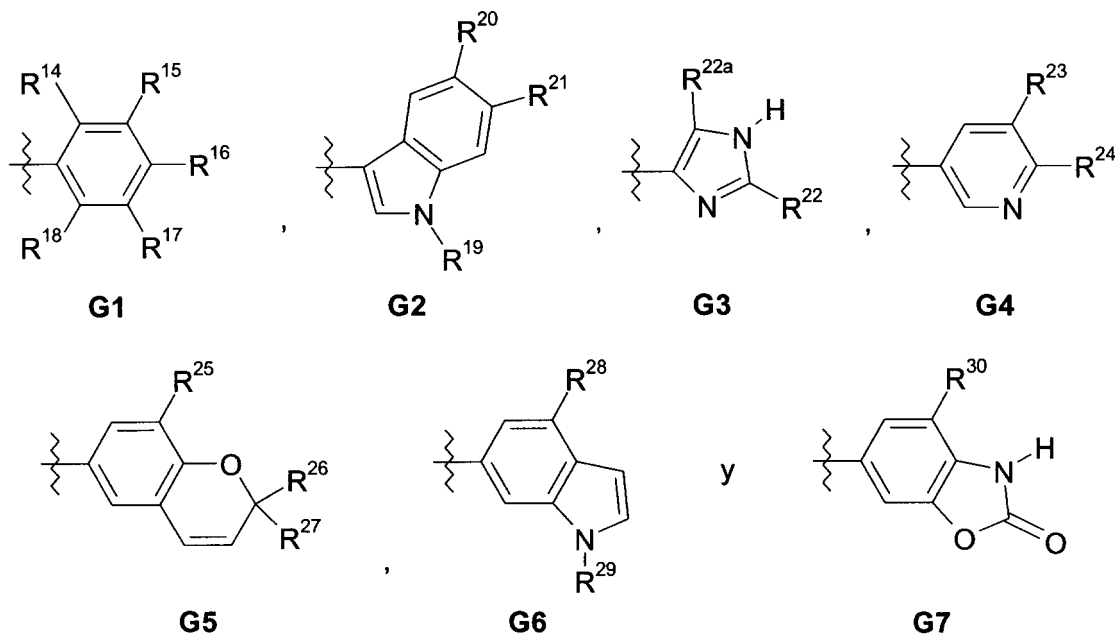
heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno;

R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ y $-\text{CO}_2\text{R}^a$;

R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^4 es hidrógeno y

G se elige entre los grupos



en los que

R^{14} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-7} y halógeno;

R^{15} se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alquénilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} e hidrógeno, con la condición de que los dos R^{14} y R^{15} no sean hidrógeno a la vez;

R^{31} y R^{32} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

ES 2 317 510 T3

- R^{16} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , halógeno, $-NR^{33}R^{34}$, alquiltio C_{1-7} , pirrolo, triazolo, $-CO_2R^{35}$, $-NHCOR^{35}$, $-OSO_2R^{35}$, $-SOR^{35}$, $-SO_2R^{35}$, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por halógeno-alquilo C_{1-7} o halógeno;
- 5 R^{33} y R^{34} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{35} es alquilo C_{1-7} ; o
- R^{15} y R^{16} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;
- 10 R^{17} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , nitro, $-NR^{36}R^{37}$, $-NHCOR^{38}$, $-NHCO_2R^{38}$, $-SOR^{38}$, $-SO_2R^{38}$, $-O$ -tetrahidropirano, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;
- 15 R^{36} y R^{37} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{38} es alquilo C_{1-7} ;
- R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} y benciloxi; o
- 20 R^{17} y R^{18} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;
- R^{19} es alquilo C_{1-7} o $-CO_2R^{39}$;
- 25 R^{39} es alquilo C_{1-7} ;
- R^{20} y R^{21} con independencia entre sí son hidrógeno o alcoxi C_{1-7} ;
- R^{22} es fenilo sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-7} o $-NHCOR^{38}$;
- 30 R^{22a} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{23} y R^{24} son hidrógeno o alcoxi C_{1-7} , con la condición de que por lo menos uno de R^{23} y R^{24} sea alcoxi C_{1-7} ;
- 35 R^{25} es alcoxi C_{1-7} ;
- R^{26} y R^{27} con independencia entre sí son alquilo C_{1-7} ;
- R^{28} es alcoxi C_{1-7} ;
- 40 R^{29} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- R^{30} es alcoxi C_{1-7} ;
- 45 y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica caracterizada por trastornos metabólicos que abarcan a la insulina, los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas y trastornos en la estructura y funcionamiento de los vasos sanguíneos. El síntoma primario de una diabetes aguda es la hiperglucemia, a menudo acompañada de la glucosuria, la presencia de cantidades considerables de glucosa en la orina, y la poliuria, la excreción de grandes volúmenes de orina. Otros síntomas adicionales aparecen en la diabetes crónica, incluida la degeneración de las paredes de los vasos sanguíneos. Aunque muchos órganos humanos diferentes pueden resultar afectados por estos cambios vasculares, los ojos y los riñones parecen ser los más susceptibles. Por ello, la diabetes mellitus persistente, aunque se trate con insulina, es la principal causa de ceguera.

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

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

La hiperglucemia en pacientes que sufren la NIDDM puede tratarse inicialmente mediante una dieta, pero eventualmente la mayoría de pacientes de NIDDM tiene que tomar agentes antidiabéticos orales y/o inyecciones de insulina para normalizar sus niveles de glucosa en sangre. La introducción de agentes hipoglucémicos eficaces por vía oral ha sido un desarrollo importante en el tratamiento de la hiperglucemia por reducción de los niveles de glucosa en sangre. Actualmente, los agentes antidiabéticos de uso oral más empleados son las sulfonilureas, que actúan aumentando la secreción de la insulina en el páncreas (H. E. Lebovitz, Oral antidiabetic agents. Joslin's Diabetes Mellitus, 13ª ed. (coordinadores: C. R. Kahn, G. C. Weir), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 508-529, 1994), las biguanidas (p. ej. la metformina) que actúan en el hígado y en la periferia por mecanismos desconocidos (C. J. Bailey, M. R. C. Pat h, R. C. Turner, N. Engl. J. Med. 334, 574-579, 1996) y las tiazolidinadonas (p. ej. rosiglitazone/Avandia®) que amplían los efectos de la insulina en los sitios diana periféricos (G. L. Plosker, D. Faulds, Drugs 57, 409-438, 1999). Estas terapias existentes, que constan de una gran variedad de derivados de biguanidas, sulfonilureas y tiazolidinadonas se están utilizando clínicamente como agentes hipoglucémicos. Sin embargo, las tres clases de compuestos tienen efectos secundarios. Las biguanidas, por ejemplo la metformina, son inespecíficas y en ciertos casos asociados con la acidosis láctica tienen efectos secundarios. Las biguanidas, por ejemplo la metformina, tienen que administrarse a lo largo de un período de tiempo prolongado, es decir no son adecuadas para una administración aguda (Bailey y col., lugar citado). Las sulfonilureas, a pesar de su buena actividad hipoglucémica, requieren un gran cuidado durante el uso porque a menudo provocan una hipoglucemia grave y son muy eficaces durante un período de aproximadamente diez años. Las tiazolidinadonas pueden provocar aumento de peso después de una administración crónica (Plosker y Faulds, lugar citado) y la troglitazone se ha asociado con la aparición de una disfunción hepática seria.

Por lo tanto existe una demanda significativa y creciente de fármacos antidiabéticos que tengan un nuevo mecanismo de acción, evitando los efectos secundarios producidos por las terapias conocidas. La hormona somatostatina (SST) se produce primariamente en el tracto intestinal y en el páncreas. Actúa además como neurotransmisora. Esta hormona interviene a través de su receptor en la regulación de otras hormonas diversas y en la inmunorregulación. La SST suprime en particular la secreción de la insulina en las células β del páncreas y la secreción del péptido 1 (GLP-1) de tipo glucagón en las células L. A su vez, el GLP-1 es uno de los estimuladores más potentes de la producción y secreción de insulina y es un factor trófico de las células β . Las células β y L expresan el receptor SST del subtipo 5 (SSTR5) y la acción agonista respecto a este receptor suprime la secreción de la insulina y del GLP-1 en modelos humanos y animales (p. ej. Y. Zambre, Z. Ling, M.-C. Chen, X. Hou, C.-W. Woon, M. Culler, J. E. Taylor, D. H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D. G. Pipeleers y D. L. Eizirik, Inhibition of human pancreatic islet insulin release by receptor-selective somatostatin analogs directed to somatostatin receptor subtype 5, en: Biochem. Pharmacol. 57, 1159-1164, 1999; S. P. Fagan, A. Azizzade h, S. Moldovan, M. K. Ray, T. E. Adrian, X. Ding, D. H. Coy y F. C. Brunnicardi, Insulin secretion is inhibited by subtype five somatostatin receptor in the mouse, en: Surgery 124, 254-258, 1998; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F. J. DeMayo y F. C. Brunnicardi, Sulfonilurea receptor knockout causes glucose intolerance in mice that is not alleviated by concomitant somatostatin subtype receptor 5 knockout, en: Ann. Surg. 235, 767-774, 2002; T.A. Tirone, M. A. Norman, S. Moldovan, F. J. DeMayo, X.-P. Wang, F. C. Brunnicardi, Pancreatic somatostatin inhibits insulin secretion via SSTR-5 in the isolated perfused mouse pancreas model, en: Pancreas 26, e67-73, 2003; M. Z. Strowski, M. Köhler, H. Y. Chen, M. E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalcowski, S. Gopal-Truter, J. K. Fisher, J. M. Schaeffer, A. D. Blake, B. B. Zhang, H. A. Wilkinson, Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis, en: Mol. Endocrinol. 17, 93-106, 2003).

Por consiguiente, la acción antagonista contra el efecto de la SST conducirá a concentraciones de insulina más elevadas en plasma. En pacientes que sufren trastornos de tolerancia de glucosa y NIDDM, una concentración más elevada de insulina en plasma equivaldrá a moderar los peligros de la hiperglucemia y por ello reducirá el riesgo de lesión de tejidos. Si tales antagonistas del SSTR5 son suficientemente selectivos con respecto a los cuatro receptores restantes de la SST, se espera que tengan poca influencia en la secreción de otras hormonas. En particular, la selectividad con respecto al receptor de la SST del subtipo 2 evita la influencia en la secreción del glucagón (K. Cejvan, D. H. Coy, S. Efendic, Intra-islet somatostatin regulates glucagon release via type 2 somatostatin receptors in rats, en: Diabetes 52, 1176-1181, 2003; M. Z. Strowski, R. M. Parmar, A. D. Blake, J. M. Schaeffer, Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptor subtypes: an *in vitro* study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice, en: Endocrinology 141, 111-117, 2000). Es ventajoso con respecto a las terapias establecidas el mecanismo dual de acción para aumentar la secreción de insulina: directamente sobre las células β del páncreas e indirectamente a través de la liberación del GLP-1 en las células L. Además, los ratones knockout SSTR5 manifiestan una sensibilidad mayor a la insulina que compañeros de camada (Strowski, Kohler y col., lugar citado). Por lo tanto, los antagonistas del SSTR5 podrían tener el potencial de influir beneficiosamente en la resistencia a la insulina de pacientes que padecen la NIDDM. Resumiendo, los antagonistas del SSTR5 se espera que tengan una influencia beneficiosa en la NIDDM, el subyacente trastorno de la glucosa en ayunas y el trastorno de la tolerancia de glucosa, así como las complicaciones de la diabetes mellitus de larga duración que se controle de modo insuficiente.

Se conoce el GLP-1 como regulador endógeno de la ingestión de comida que reduce el apetito, tal como se ha demostrado en animales de laboratorio, voluntarios sanos y pacientes de la NIDDM (E. Näslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J. E. Blundell, J. J. Holst, S. Rössner, P. M. Hellström, *Int. J. Obes.* **23**, 304-311, 1999; J.-P. Gutzwiller, B. Göke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen, C. Beglinger, *Gut* **44**, 81-88, 1999; J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Göke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida, C. Beglinger, *Am. J. Physiol.* **276**, R1541-1544, 1999; M. D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak, C. M. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor, M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. Wilding, D. M. Smith, M. A. Ghatei, J. Herbert, S. R. Bloom, *Nature* **379**, 69-72, 1996; A. Flint, A. Raben, A. Astrup, J. J. Holst, *J. Clin. Invest.* **101**, 515-520, 1998; M. B. Toft-Nielsen, S. Madsbad, J. J. Holst, *Diabetes Care* **22**, 1137-1143, 1999); por lo tanto, un GLP-1 elevado contrarrestará también la obesidad, un síntoma típico asociado con y que conduce a la NIDDM.

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

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

La preparación de imidazopiracinas y dihidro-imidazopiracinas trisubstituidas como agonistas selectivos del SST5 no peptídicos se han descrito por M.O. Contour-Galcerá *et al.* en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2001, **11** (5), 741-745.

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

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

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

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

El término "alcoxi" significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son p. ej. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial los grupos ejemplificados en esta descripción.

El término "alcoxi-alquilo" o "(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇" indica los grupos alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo alcoxi ya definido antes. Entre los grupos alcoxi-alquilo inferior están el metoximetilo, metoxietilo y etoximetilo.

El término "alcoxialcoxi inferior" o "(alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇" indica grupos alcoxi inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo alcoxi ya definido antes. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior cabe mencionar el 2-metoxi-etoxi y 3-metoxi-propoxi.

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

El término "halógenoalquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" indica grupos alquilo inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alquilo inferior haloge-

nados preferidos están el trifluormetilo, difluormetilo, fluormetilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluormetilo.

El término “halógenoalcoxi inferior” o “halógeno-alcoxi C₁₋₇” significa grupos alcoxi inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluormetoxi.

El término “hidroxialcoxi inferior” o “hidroxi-alcoxi C₁₋₇” significa grupos alcoxi inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de grupos hidroxialcoxi inferior son el hidroximetoxi o hidroxietoxi.

El término “alquiltio” o “alquiltio C₁₋₇” significa el grupo R'-S-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Como alternativa, este grupo puede denominarse también “alquilsulfanilo” o “alquilsulfanilo C₁₋₇”. Los ejemplos de grupos alquiltio son el metilsulfanilo o etilsulfanilo.

El término “heteroarilo” indica un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo(isoxazolilo), 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolilo), 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro. El término “heteroarilo” significa además grupos aromáticos bicíclicos que contienen dos anillos de 5 ó 6 eslabones, de los que uno o ambos anillos contienen 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, p. ej. indol o quinolina, o grupos aromáticos bicíclicos parcialmente hidrogenados, p. ej. indolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el pirrolilo y [1,2,4]oxadiazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente mono- o multisustituido, en especial mono- o di-sustituido por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno. Los grupos heteroarilo preferidos son p. ej. tienilo, tiazolilo y imidazolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos del modo definido anteriormente, con preferencia por alquilo C₁₋₇.

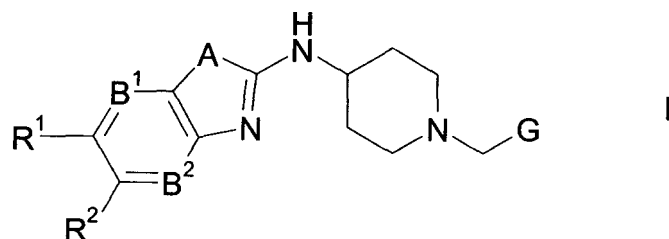
El término “triazolo” significa un grupo elegido entre 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo y 4H-[1,2,3]triazolilo. Es preferido el 1H-[1,2,4]triazolilo.

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

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

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

En concreto, la presente invención se refiere a la fórmula general I



en la que

A es S u O;

B¹ es CR³ y B² es CR⁴, o

B¹ es N y B² es CR⁴, o

B¹ es CR³ y B² es N;

uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y

el otro de R¹ y R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, -NHCOR⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², -NHSO₂R¹³, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y nitro;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇,

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

tienilo sin sustituir, tienilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir, tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

alquilo C₁₋₇ sustituido por un resto elegido entre el grupo formado por

cicloalquilo C₃₋₇,

fenilo sin sustituir,

fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno,

tienilo sin sustituir,

tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir y tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolina;

R⁹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

halógeno-alquilo C₁₋₇,

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

ES 2 317 510 T3

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

R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹² es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹³ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

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

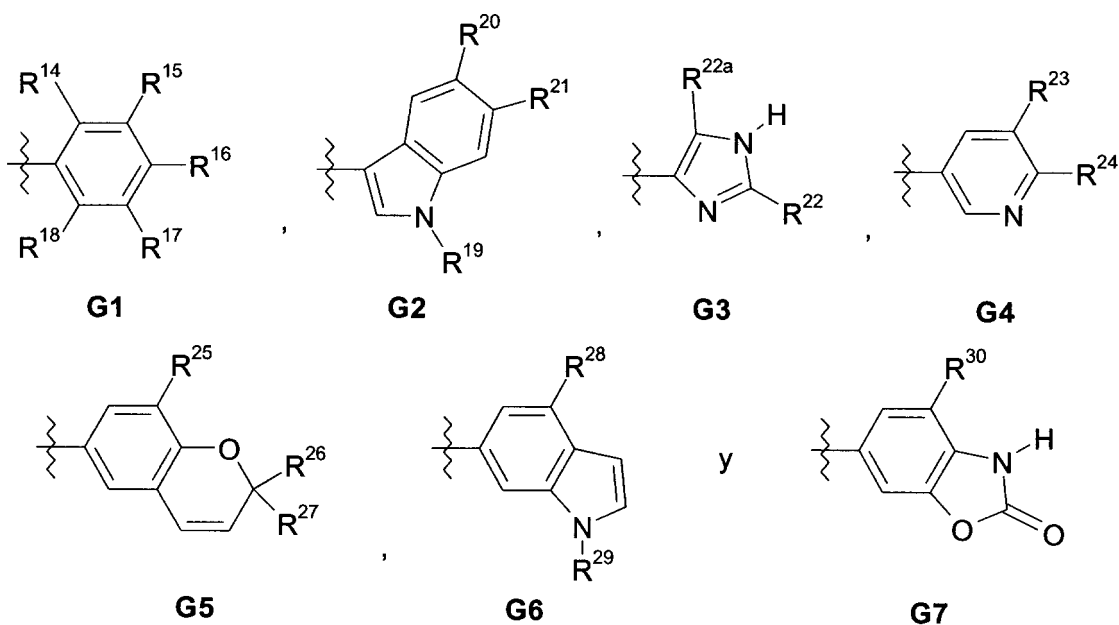
heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, -CONR⁷R⁸ y -CO₂R^a;

R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno y

G se elige entre los grupos



en los que

R¹⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, -NR³¹R³², halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ e hidrógeno, con la condición de que R¹⁴ y R¹⁵ no sean ambos hidrógeno;

R³¹ y R³² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴, alquilo C₁₋₇, pirrolo, triazolo, -CO₂R³⁵, -NHCOR³⁵, -OSO₂R³⁵, -SOR³⁵, -SO₂R³⁵, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R³³ y R³⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁵ es alquilo C₁₋₇; o

ES 2 317 510 T3

- R¹⁵ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;
- R¹⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, nitro, -NR³⁶R³⁷, -NHCOR³⁸, -NHSO₂R³⁸, -SOR³⁸, -SO₂R³⁸, -O-tetrahidropirranilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;
- R³⁶ y R³⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³⁸ es alquilo C₁₋₇;
- R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y benciloxi; o
- R¹⁷ y R¹⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;
- R¹⁹ es alquilo C₁₋₇ o -CO₂R³⁹;
- R³⁹ es alquilo C₁₋₇;
- R²⁰ y R²¹ con independencia entre sí son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇;
- R²² es fenilo sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₇ o -NHCOR³⁸;
- R^{22a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R²³ y R²⁴ son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇, con la condición de que por lo menos uno de R²³ y R²⁴ sea alcoxi C₁₋₇;
- R²⁵ es alcoxi C₁₋₇;
- R²⁶ y R²⁷ con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇;
- R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;
- R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³⁰ es alcoxi C₁₋₇;
- y a las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- Los compuestos preferidos de la fórmula I según la presente invención son aquellos, en los que
- A es S u O;
- B¹ es CR³ y B² es CR⁴, o
- B¹ es N y B² es CH, o
- B¹ es CH y B² es N;
- uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y
- el otro de R¹ y R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, -NHCOR⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², -NHSO₂R¹³, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y nitro;
- R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
- R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇, tiazolilo sin sustituir o tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por un resto elegido entre el grupo formado por cicloalquilo C₃₋₇,

ES 2 317 510 T3

fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno, tienilo sin sustituir o tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir y tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇; o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolina;

R⁹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

halógeno-alquilo C₁₋₇,

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

heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹² es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹³ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno,

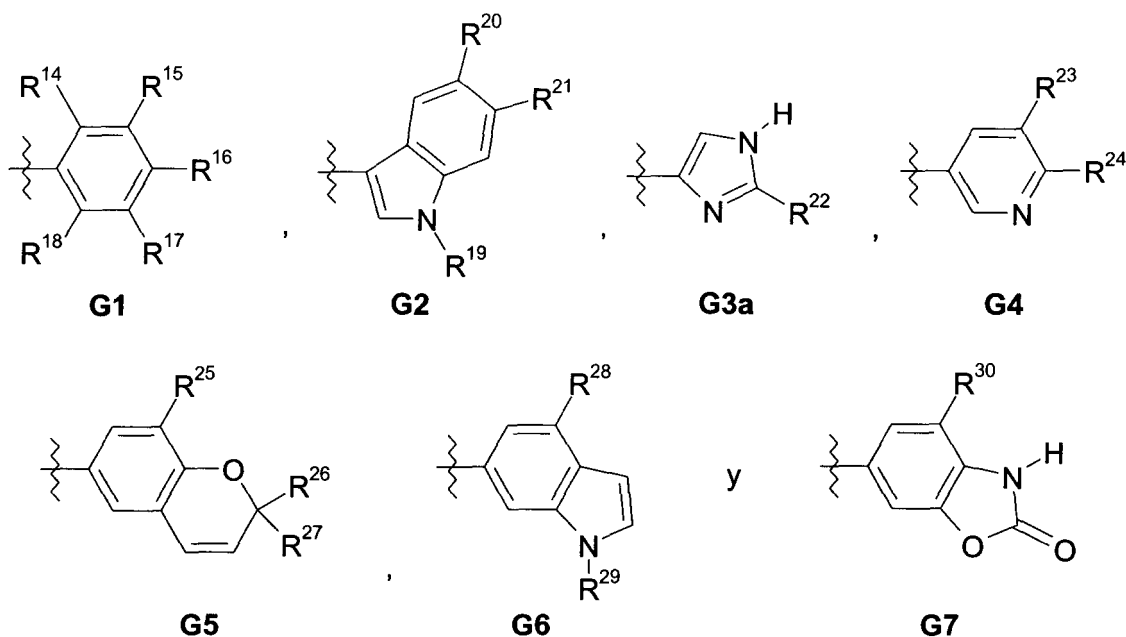
heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R³ es hidrógeno o -CONR⁷R⁸;

R⁴ es hidrógeno y

G se elige entre los grupos



ES 2 317 510 T3

en los que

R¹⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

5 R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, -NR³¹R³², halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ e hidrógeno, con la condición de R¹⁴ y R¹⁵ no sean ambos hidrógeno;

10 R³¹ y R³² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴, alquiltio C₁₋₇, pirrolo, -CO₂R³⁵, -NHCOR³⁵, -OSO₂R³⁵, -SOR³⁵ y -SO₂R³⁵;

15 R³³ y R³⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁵ es alquilo C₁₋₇; o

20 R¹⁵ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, nitro, -NR³⁶R³⁷, -NHCOR³⁸, -NHSO₂R³⁸, -SOR³⁸, -SO₂R³⁸, -O-tetrahidropirano, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;

25 R³⁶ y R³⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁸ es alquilo C₁₋₇;

30 R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y benciloxi; o

R¹⁷ y R¹⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁹ es alquilo C₁₋₇ o -CO₂R³⁹;

35 R³⁹ es alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²¹ con independencia entre sí son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇;

40 R²² es fenilo;

R²³ y R²⁴ son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇, con la condición de que por lo menos uno de R²³ y R²⁴ sea alcoxi C₁₋₇;

R²⁵ es alcoxi C₁₋₇;

45 R²⁶ y R²⁷ con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇;

R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;

50 R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁰ es alcoxi C₁₋₇;

a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Son también compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención aquellos en los que A es O.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I, aquellos en los que A es S.

60 Además son preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que B¹ es CR³ y B² es CR⁴ y en la que R³ es hidrógeno o -CONR⁷R⁸ y R⁴ es hidrógeno.

Además son preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que B¹ es CR³ y B² es CR⁴ y en los que R⁴ es hidrógeno y R³ es CO₂R^a, siendo R^a hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

65 Son más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que B¹ es CR³, B² es CR⁴ y R³ y R⁴ son hidrógeno.

ES 2 317 510 T3

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que R^4 es hidrógeno y R^3 es $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, en el que

R^7 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^8 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} ,

fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno,

tienilo sin sustituir o tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ,

tiazolilo sin sustituir o tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ,

alquilo C_{1-7} sustituido por un resto elegido entre el grupo formado por

cicloalquilo C_{3-7} ,

fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C_{1-7} ,

cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} o halógeno, tienilo sin sustituir o tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ,

tiazolilo sin sustituir y tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ; o

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolina.

Dentro de este grupo son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I en la que R^3 es $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es tiazolilo sin sustituir o tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} .

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en los que B^1 es N y B^2 es CH, siendo más preferidos aquellos compuestos, en los que B^1 es N, B^2 es CH y A es S y siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que B^1 es N, B^2 es CH, A es S y R^1 y R^2 son hidrógeno.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que B^1 es CH y B^2 es N. Con mayor preferencia, B^1 es CH, B^2 es N y A es O. Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que B^1 es CH, B^2 es N, A es O y R^1 y R^2 son hidrógeno.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R^1 y R^2 son hidrógeno.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que uno R^1 y R^2 se elige entre hidrógeno y halógeno y el otro de R^1 y R^2 se elige entre el grupo formado por halógeno, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} y nitro.

Con preferencia, R^5 y R^6 son hidrógeno.

R^9 se elige con preferencia entre el grupo formado por alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno.

Con preferencia, R^{10} y R^{11} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

R^{12} es con preferencia alquilo C_{1-7} .

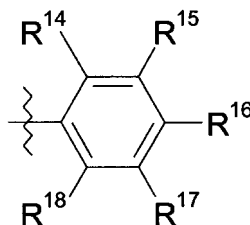
R^{13} se elige con preferencia entre el grupo formado por fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno, heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y halógeno.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que uno de R^1 y R^2 se elige entre hidrógeno y halógeno y el otro de R^1 y R^2 se elige entre el grupo formado por $-\text{NHCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ y $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$.

ES 2 317 510 T3

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que uno de R^1 y R^2 se elige entre hidrógeno y halógeno y el otro de R^1 y R^2 es $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^7 y R^8 son hidrógeno.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención aquellos, en los que G es



G1

en la que

R^{14} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} y halógeno;

R^{15} se elige entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alquenoiloxi C_{2-7} , cicloalquiloiloxi C_{3-7} , $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, halógeno-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} e hidrógeno, con la condición de que R^{14} y R^{15} no sean ambos hidrógeno;

R^{31} y R^{32} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{16} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{1-7} , cicloalquiloiloxi C_{3-7} , halógeno, $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, alquiltio C_{1-7} , pirrolo, triazolo, $-\text{CO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{NHCOR}^{35}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{SOR}^{35}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por halógeno-alquilo C_{1-7} o halógeno;

R^{33} y R^{34} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{35} es alquilo C_{1-7} ; o

R^{15} y R^{16} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R^{17} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{1-7} , nitrilo, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{NHCOR}^{38}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{38}$, $-\text{SOR}^{38}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{38}$, $-\text{O}$ -tetrahidropirano, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;

R^{36} y R^{37} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{38} es alquilo C_{1-7} ;

R^{18} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} y benciloxi; o

R^{17} y R^{18} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo.

R^{14} es con preferencia hidrógeno.

R^{15} se elige con preferencia entre el grupo formado por alcoxi C_{1-7} , alquenoiloxi C_{2-7} , cicloalquiloiloxi C_{3-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} .

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^{15} es alcoxi C_{1-7} , siendo muy especialmente preferidos los compuestos, en los que R^{15} es etoxi.

Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquellos en los que R^{16} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{1-7} , cicloalquiloiloxi C_{3-7} , halógeno, $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, alquiltio C_{1-7} , pirrolo, $-\text{CO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{NHCOR}^{35}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{SOR}^{35}$ y $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^{16} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ y pirrolo. Con preferencia, R^{33} y R^{34} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

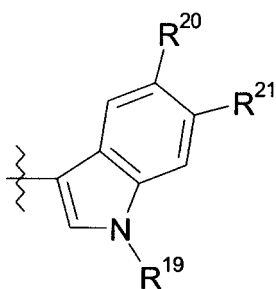
ES 2 317 510 T3

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I, aquellos en los que R^{16} es pirrolo.

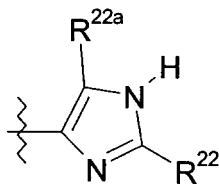
Otros compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención son aquellos, en los que R^{17} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi C_{1-7} y -O-tetrahidropirano.

R^{18} es con preferencia hidrógeno o piridilo.

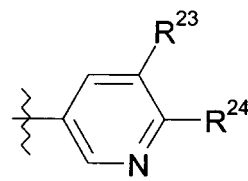
Son también compuestos preferidos de la presente invención aquellos en los que G es un grupo elegido entre



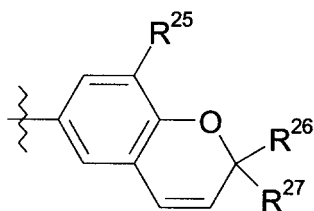
G2



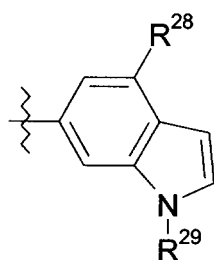
G3



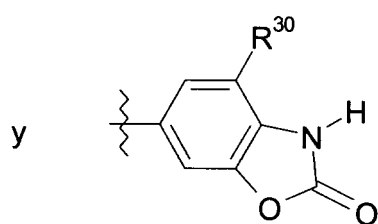
G4



G5



G6



G7

en los que

R^{19} es alquilo C_{1-7} o $-CO_2R^{39}$;

R^{39} es alquilo C_{1-7} ;

R^{20} y R^{21} con independencia entre sí son hidrógeno o alcoxi C_{1-7} ;

R^{22} es fenilo;

R^{23} y R^{24} son hidrógeno o alcoxi C_{1-7} , con la condición de que por lo menos uno de R^{23} y R^{24} sea alcoxi C_{1-7} ;

R^{25} es alcoxi C_{1-7} ;

R^{26} y R^{27} con independencia entre sí son alquilo C_{1-7} ;

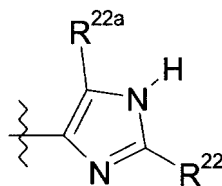
R^{28} es alcoxi C_{1-7} ;

R^{29} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ; y

R^{30} es alcoxi C_{1-7} .

ES 2 317 510 T3

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I, aquellos en los que G es



G3

y R²² es fenilo sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₇ o -NHCOR³⁸ y R^{22a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇. R³⁸ es alquilo C₁₋₇, con preferencia metilo. Con preferencia, R^{22a} es hidrógeno o metilo, con preferencia especial es hidrógeno.

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

benzotiazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
4-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-fenol,
benzotiazol-2-il-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
4-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
benzotiazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(2,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
2-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-6-metoxi-fenol,
benzotiazol-2-il-[1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(2-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzotiazol-2-il-[1-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
3-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-indol-1-carboxilato de tert-butilo,
benzotiazol-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
4-[4-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

ES 2 317 510 T3

(6-cloro-benzotiazol-2-il)-{ 1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 4-[4-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-flúor-fenol,
 5 (6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 [1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 10 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 15 [1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 { 1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 20 2-{ 2-isopropoxi-5-[4-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenoxi}-etanol,
 [1-(2,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 25 benzooxazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 30 benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 35 benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 40 4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 45 benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(4-ciclopropoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-{ 1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 50 benzooxazol-2-il-{ 1-[3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 55 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2-il-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-{ 1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 60 benzooxazol-2-il-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 65 4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-flúor-fenol,
 2-{ 4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-flúor-fenoxi}-etanol,

ES 2 317 510 T3

benzooxazol-2-il-[1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzooxazol-2-il-[1-(2,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
5 benzooxazol-2-il-[1-(2-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzooxazol-2-il-[1-(2,3,4-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzooxazol-2-il-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
10 benzooxazol-2-il-{1-[3-etoxi-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
benzooxazol-2-il-{1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
15 benzooxazol-2-il-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-benzoato de etilo,
[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2-il-amina,
20 N-{4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-fenil}-acetamida,
[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2-il-amina,
25 N-{5-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3-etoxi-2-yodo-fenil}-acetamida,
benzooxazol-2-il-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
benzooxazol-2-il-[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
30 benzooxazol-2-il-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
benzooxazol-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
35 (5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
4-[4-(5-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
40 (5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
45 (5-cloro-benzooxazol-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
50 (5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
55 (6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
4-[4-(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
60 (6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzooxazol-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
65 (6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

ES 2 317 510 T3

(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 5 amida del ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 10 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4,5-dihidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 15 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 metanosulfonato de 2-etoxi-4-[4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenilo,
 amida del ácido 2-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 20 amida del ácido 2-[1-(4,5-dietoxi-2-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 25 amida del ácido 2-{1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-isopropoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-{1-[3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 30 amida del ácido 2-[1-(3,4-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 35 amida del ácido 2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-{1-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 40 amida del ácido 2-[1-(5-etoxi-2-flúor-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido (±)-2-[1-(3-etanosulfinil-5-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 45 amida del ácido 2-[1-(3-etanosulfonil-5-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-5-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 50 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-2-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 55 amida del ácido 2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-{1-[3-etoxi-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sul-
 fónico,
 60 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-metilsulfanil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido (±)-2-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 65 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,

ES 2 317 510 T3

N-{2,6-dietoxi-4-[4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 5 amida del ácido 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 10 N-{2-cloro-3-etoxi-5-[4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida,
 N-{3-etoxi-2-yodo-5-[4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida,
 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 15 amida del ácido 2-{1-[4-cloro-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 20 amida del ácido 2-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 25 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 30 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 35 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 metanosulfonato de 4-[4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenilo,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 40 dimetilamida del ácido 2-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 45 dimetilamida del ácido 2-{1-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 nico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 50 dimetilamida del ácido 2-{1-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(5-etoxi-2-flúor-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(2,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 55 dimetilamida del ácido 2-[1-(2-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 60 dimetilamida del ácido 2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico,
 fónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 65 dimetilamida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 N-{4-[4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-fenil}-acetamida,

ES 2 317 510 T3

dimetilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 5 N-{5-[4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3-etoxi-2-yodo-fenil}-acetamida,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 10 dimetilamida del ácido 2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 dimetilamida del ácido 2-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
 15 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 20 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 25 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 metanosulfonato de 4-[4-(5-cloro-6-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenilo,
 30 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-cloro-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 35 amida del ácido 5-cloro-2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(5-etoxi-2-flúor-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 40 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-2-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 45 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 N-{4-[4-(5-cloro-6-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2, 6-dietoxi-fenil}-acetamida,
 50 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 2-[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-cloro-benzooxazol-6-sulfónico,
 N-{5-[4-(5-cloro-6-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3-etoxi-2-yodo-fenil}-acetamida,
 55 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 60 amida del ácido 5-cloro-2-[1-(5-metoxi-1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 65 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,

ES 2 317 510 T3

(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 5 4-[4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-il-metil]-2-etoxi-fenol,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 10 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 15 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 4-[4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-il-metil]-2-etoxi-5-flúor-fenol,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
 20 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-{1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-2-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
 25 [1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
 30 4-[4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-il-metil]-2-etoxi-6-nitro-fenol,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 35 [1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etano-sulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 40 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-metoxi-1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 45 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluor-metoxi-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 50 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 55 2-etoxi-4-[4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-il-metil]-fenol,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 60 {1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 65 2-etoxi-5-flúor-4-[4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,

ES 2 317 510 T3

[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 5 [1-(5-metoxi-1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina,
 N²-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina,
 N²-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina,
 10 N²-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
 15 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
 2-etoxi-4-[4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 20 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]-piridin-2-il-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
 25 [1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-etoxi-4-metoxi-2-piridin-4-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 30 N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetamida,
 N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-propionamida
 35 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,
 N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-2,2,2-trifluor-acetamida,
 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-
 40 carboxílico,
 N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-metanosulfonamida,
 N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-bencenosulfonamida,
 45 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-
 sulfónico,
 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-
 50 4-sulfónico,
 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-
 sulfónico,
 55 dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
 dietilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
 ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
 60 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-morfolin-4-il-metanona,
 (tiofen-3-ilmetil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxíli-
 co,
 65 bencilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

ES 2 317 510 T3

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

dietilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

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

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-morfolin-4-il-metanona,

(tiofen-3-ilmetil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

bencilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

metanosulfonato de 4-{4-[5-(ciclobutanocarbonil-amino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-2-etoxi-fenilo,

(2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-5-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

(2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido ciclobutano-carboxílico,

(2-{1-[3-etoxi-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

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

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido (±)-ciclobutanocarboxílico,

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

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

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

ES 2 317 510 T3

{2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-acetilamino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

metanosulfonato de 2-etoxi-4-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenilo,

(2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(3-etoxi-5-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

(2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

(2-{1-[3-etoxi-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

{2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

N-(2,6-dietoxi-4-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida,

{2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

N-(3-etoxi-2-yodo-5-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida,

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

amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,

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

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

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

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

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

ES 2 317 510 T3

[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo,
 5 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo,
 10 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
 15 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 20 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 2-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 25 2-{1-[4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metil-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 2-{1-[4-flúor-3-(2-flúor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 30 2-[1-(2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 2-[1-(2-etoxi-4'-trifluormetil-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo,
 35 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico; compuesto con ácido acético,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
 40 ácido 2-{1-[4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxílico,
 ácido 2-{1-[3-(2-flúor-etoxi)-4-metil-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxílico,
 45 ácido 2-{1-[4-flúor-3-(2-flúor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxílico,
 ácido 2-[1-(2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
 benzooxazol-2-il-[1-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 50 benzooxazol-2-il-[1-(5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 N-(3-{4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-metil-1H-imidazol-2-il}-fenil)-acetamida,
 55 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

60 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-{1-[3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 65 benzooxazol-2-il-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 benzooxazol-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,

ES 2 317 510 T3

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-6-sulfónico,

amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-6-sulfónico,

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,

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

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

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

(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-etoxi-4-metoxi-2-piridin-4-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-7-carboxílico,

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-7-carboxílico,

{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

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

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-sulfónico,

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

{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il-amino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido amida del ácido ciclobutanocarboxílico,

{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,

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

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

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

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

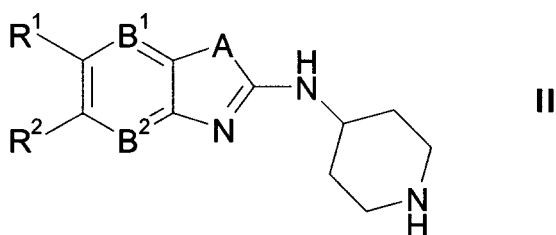
Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen a título individual formas de ejecución preferidas de la presente invención.

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

Se apreciará, que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que "*in vivo*" son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que "*in vivo*" son capaces de producir los compuestos originales de la fórmula general I están contemplados también dentro del alcance de esta invención.

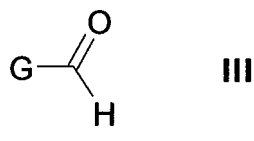
Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definidos anteriormente, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

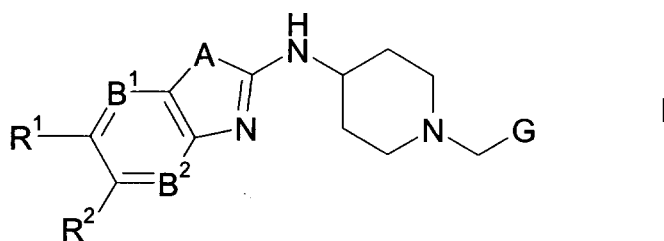


en la que A, B¹, B², R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente,

con un aldehído de la fórmula



en la que G tiene los significados definidos anteriormente, empleando un agente reductor para obtener un compuesto de la fórmula



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

ES 2 317 510 T3

La invención se refiere también a compuestos de la fórmula I ya definidos antes, cuando se obtienen con arreglo al procedimiento recién descrito.

Los agentes reductores idóneos se eligen con preferencia entre el grupo formado por un complejo de piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ y NaCNBH₃. La reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, empleando un ácido del tipo ácido acético o ácido fórmico o un ácido de Lewis (p. ej. Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) o en condiciones básicas (sin aditivo) en un disolvente apropiado, por ejemplo el diclorometano, dicloroetano o etanol (o mezclas de los mismos), a temperatura ambiente o más elevada aplicando un calentamiento convencional o un calentamiento por irradiación en microondas.

La conversión de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ o R² significa un grupo amino, en un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ o R² significa un resto del tipo -NHCOR⁹ o -NHSO₂R¹³, está también contemplada en la presente invención.

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

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

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

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

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

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del subtipo 5 de la SST, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I a una persona humana o a un animal. El más preferido es el método para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus, en particular de diabetes mellitus de tipo 2, del trastorno de glucosa en ayunas o del trastorno de la tolerancia de la glucosa.

La invención se refiere también al uso de los compuestos definidos antes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del subtipo 5 de la SST.

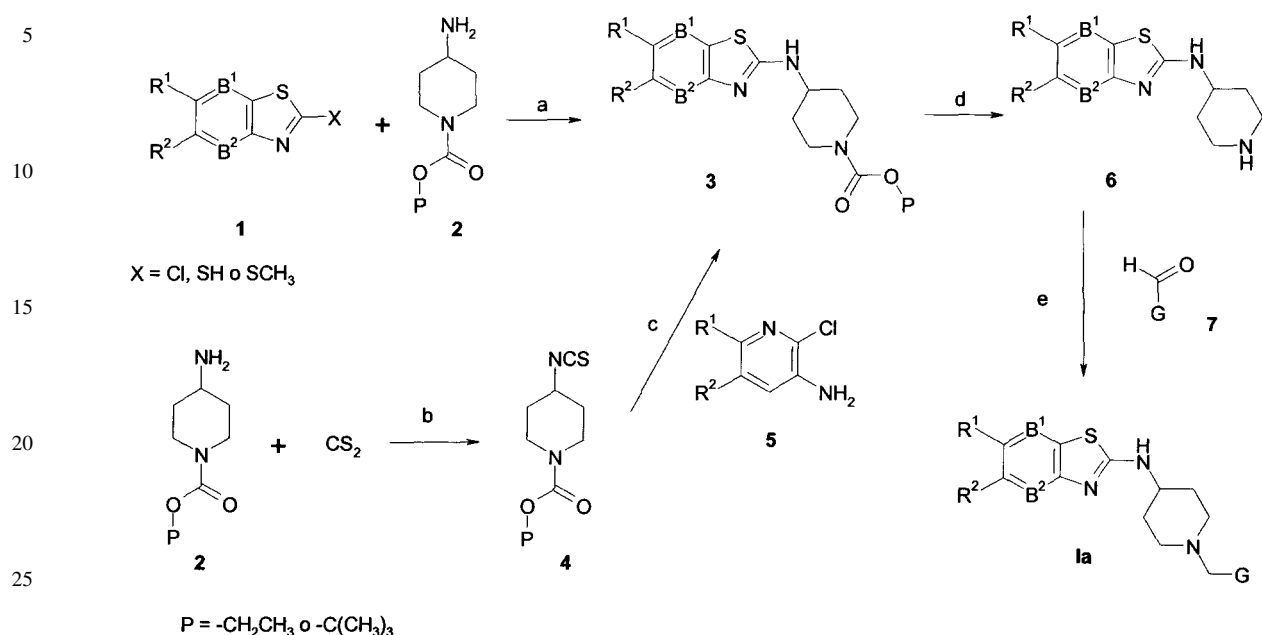
Además, la invención se refiere al uso de los compuestos definidos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del subtipo 5 de la SST. Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son la diabetes mellitus, en particular la diabetes mellitus del tipo 2, trastorno de glucosa en ayunas o trastorno de tolerancia de glucosa.

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

La síntesis de los compuestos de la estructura general I, en particular de los compuestos que se ajustan a las fórmula de Ia a Id, se describe en los esquemas de 1 a 6.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general I, en particular de los compuestos de la fórmula Ia, en la que A = S, puede llevarse a cabo con arreglo al esquema 1.

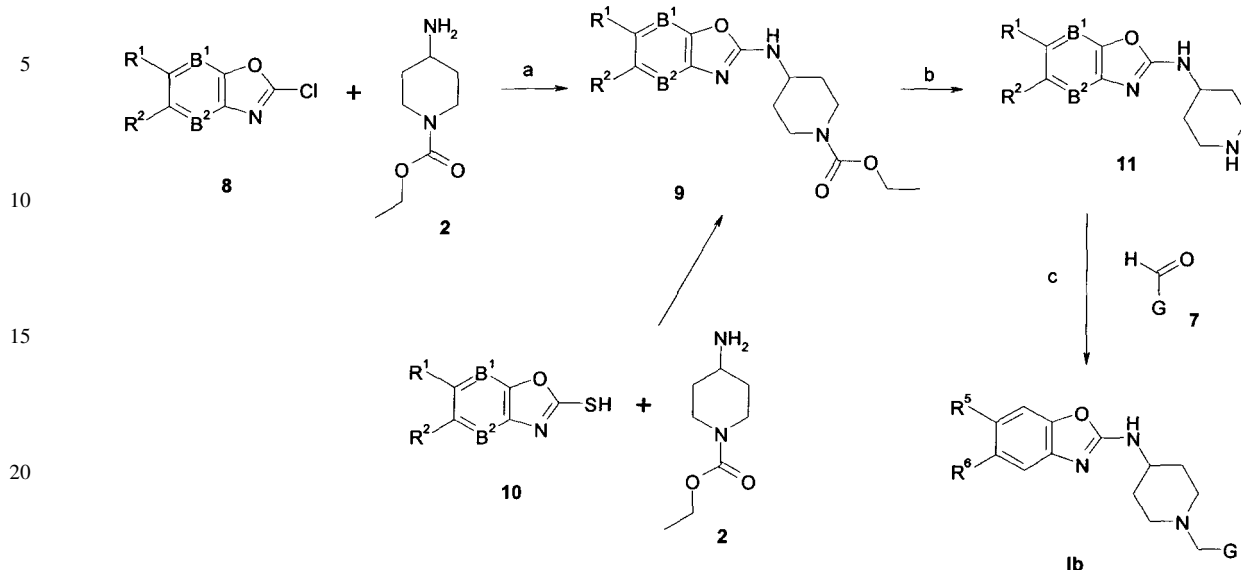
Esquema 1



Los benzotiazoles o tiazolopiridinas de la estructura general 1 son conocidos o pueden prepararse por numerosos métodos ya conocidos de la técnica. Por reacción de los 2-cloro-, 2-mercapto- o 2-metilmercapto-benzotiazoles o tiazolopiridinas y 4-amino-piperidinas debidamente protegidas de la fórmula 2 (en lo referente a grupos protectores, véase *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, Wiley-Interscience 1999) se produce un reordenamiento nucleófilo a temperatura ambiente o más elevada que da lugar a las piperidinas de la fórmula 3 (esquema 1, paso a). Para ello, el calentamiento puede efectuarse de modo convencional o por irradiación de microondas utilizando un aparato microondas idóneo. Además, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente o sin él (por ejemplo, un disolvente aprótico polar, tal como la DMF (dimetilformamida), DMAc (dimetilacetamida) o THF) y en presencia o ausencia de una base de tipo amina terciaria, por ejemplo la trietilamina o la N-etil-diisopropilamina. Como alternativa, las tiazolopiridina-piperidinas de la fórmula 3 pueden obtenerse por reacción de una 4-isotiocianato-piperidina debidamente protegida por ejemplo la 4, obtenida a partir de una 4-amino-piperidina oportunamente protegida como la 2 y disulfuro de carbono (paso b), y las 2-cloropiridina-aminas de la fórmula 5 por calentamiento a reflujo en un disolvente polar, por ejemplo etanol o isopropanol (paso c; obtención descrita en EP 184257 A1, Janssen Pharmaceutica). Después puede eliminarse el grupo protector, obteniéndose las piperidinas de la fórmula 6 (paso d) que en función del grupo protector utilizado, se llevará a cabo p. ej. por tratamiento con ácido o por hidrogenación (véase *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, Wiley-Interscience 1999). Los compuestos deseados de la fórmula 1a pueden obtenerse por alquilación reductora de piperidinas de la fórmula 6 con aldehídos 7 (paso e). Las piperidinas de la fórmula 6 pueden utilizarse para ello ya sea en forma de sal, p. ej. sal clorhidrato o sal bromhidrato, ya sea en forma de la correspondiente amina libre. El paso de la alquilación puede realizar empleando un agente reductor idóneo, por ejemplo un complejo de piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ o NaCNBH₃ en condiciones ácidas (p. ej. ácido acético, ácido fórmico), empleando un ácido de Lewis (p. ej. Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) o en condiciones básicas (sin aditivos) en un disolvente idóneo, por ejemplo el diclorometano, dicloroetano o etanol (o mezclas de los mismos) a temperatura ambiente o más elevada aplicando un calentamiento convencional o calentando por irradiación de microondas.

De manera similar, la síntesis de los compuestos de la fórmula I que se ajustan a la fórmula Ib, en la que A = O (benzooxazoles y oxazolopiridinas), puede realizarse con arreglo al esquema 2.

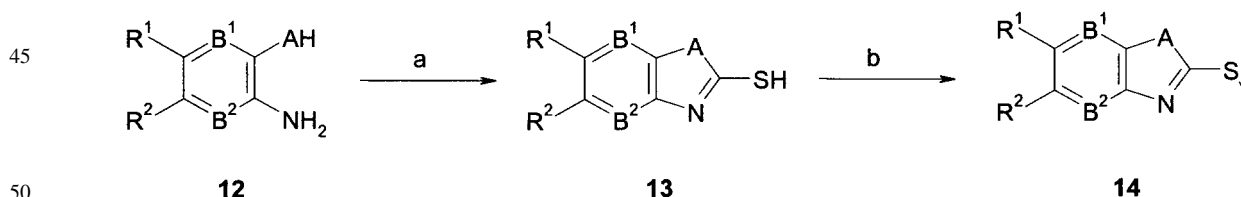
Esquema 2



Los compuestos deseados de la fórmula 1a o 1b pueden sintetizarse también por alquilación directa de las piperidinas 6 con haluros de alquilo en disolventes tales como la N,N-dimetilformamida, diclorometano o dicloroetano, a temperatura ambiente o más elevada utilizando un calentamiento convencional o calentando por irradiación de microondas, con la adición de una base idónea de tipo amina terciaria (p. ej. trietilamina, N-etil-diisopropilamina) o una base inorgánica (p. ej. Cs_2CO_3 , K_2CO_3).

Si no son productos comerciales, la obtención de benzotiazoles, tiazolopiridinas, benzooxazoleS u oxazolopiridinas de la fórmulas 1, 8 ó 10 puede llevarse a cabo por cierre del anillo de aminofenoles o aminotioles debidamente sustituidos de la estructura 12 ($A = \text{O}$ o S) con tiofosgeno o etilxantogenato potásico en un disolvente idóneo, por ejemplo el diclorometano o THF (o mezclas de los mismos) a temperatura ambiente o más elevada (esquema 2, paso a). En algunos casos puede ser deseable aumentar las propiedades del grupo saliente del mercaptano, lo cual puede realizarse por metilación con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo en un disolvente idóneo, por ejemplo THF o N,N-dimetilformamida, utilizando un calentamiento convencional o calentando por irradiación de microondas, con la adición de una base idónea de tipo amina terciaria (p. ej. trietilamina, N-etil-diisopropilamina) o una base inorgánica (p. ej. Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ; paso b).

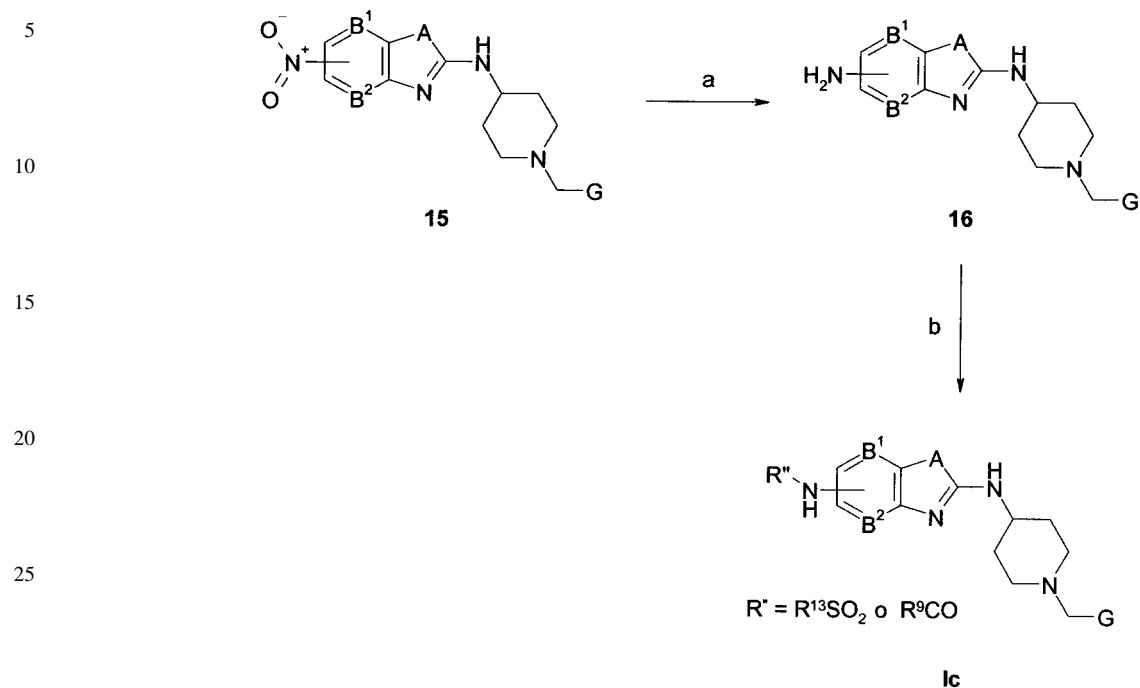
Esquema 3



Con el fin de obtener otros compuestos deseados derivatizados de la fórmula 1c o 1d, el orden de reacción puede efectuarse al revés, a saber, en primer lugar se realiza el paso de la alquilación reductora con un grupo funcional idóneo situados sobre el núcleo del benzotiazol, tiazolopiridina, benzooxazol o oxazolopiridina, por ejemplo el grupo nitro (15, esquema 4) o el grupo ácido carboxílico (17, esquema 5).

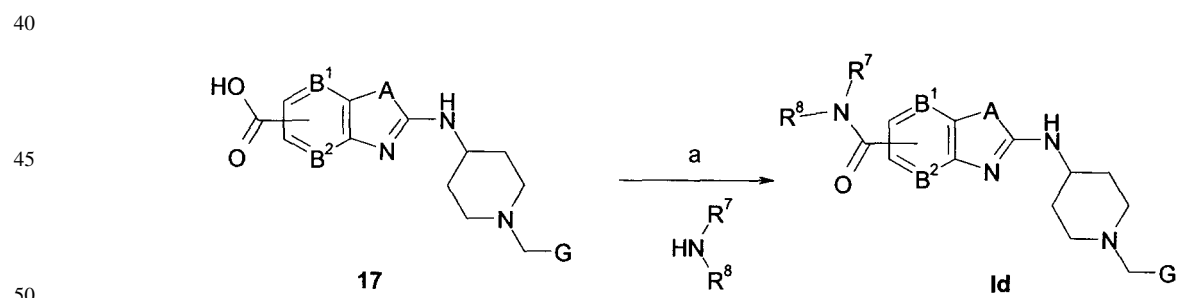
El grupo nitro puede reducirse aplicando una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador basado en un metal de transición (p. ej. Pd/C) y opcionalmente un ácido, por ejemplo HCl o ácido acético, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, obteniéndose las anilinas correspondientes de la fórmula 16 (esquema 4, paso a). Los compuestos de la estructura general 1c se obtienen en este caso por reacción de las anilinas de la fórmula 16 con cloruros de ácido o cloruros de sulfonilo en presencia de una base idónea del tipo amina terciaria (p. ej. trietilamina, N-etil-diisopropilamina) y un disolvente, por ejemplo DMF o THF, a temperatura ambiente o más elevada. Como alternativa, las amidas de la estructura 1c pueden obtenerse también por reacción de anilinas de la fórmula 1c con ácidos carboxílicos empleando un agente de adición idóneo (p. ej. N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU)), por ejemplo en DMF o dicloroetano (DCE), a temperatura ambiente o más elevada (paso b).

Esquema 4



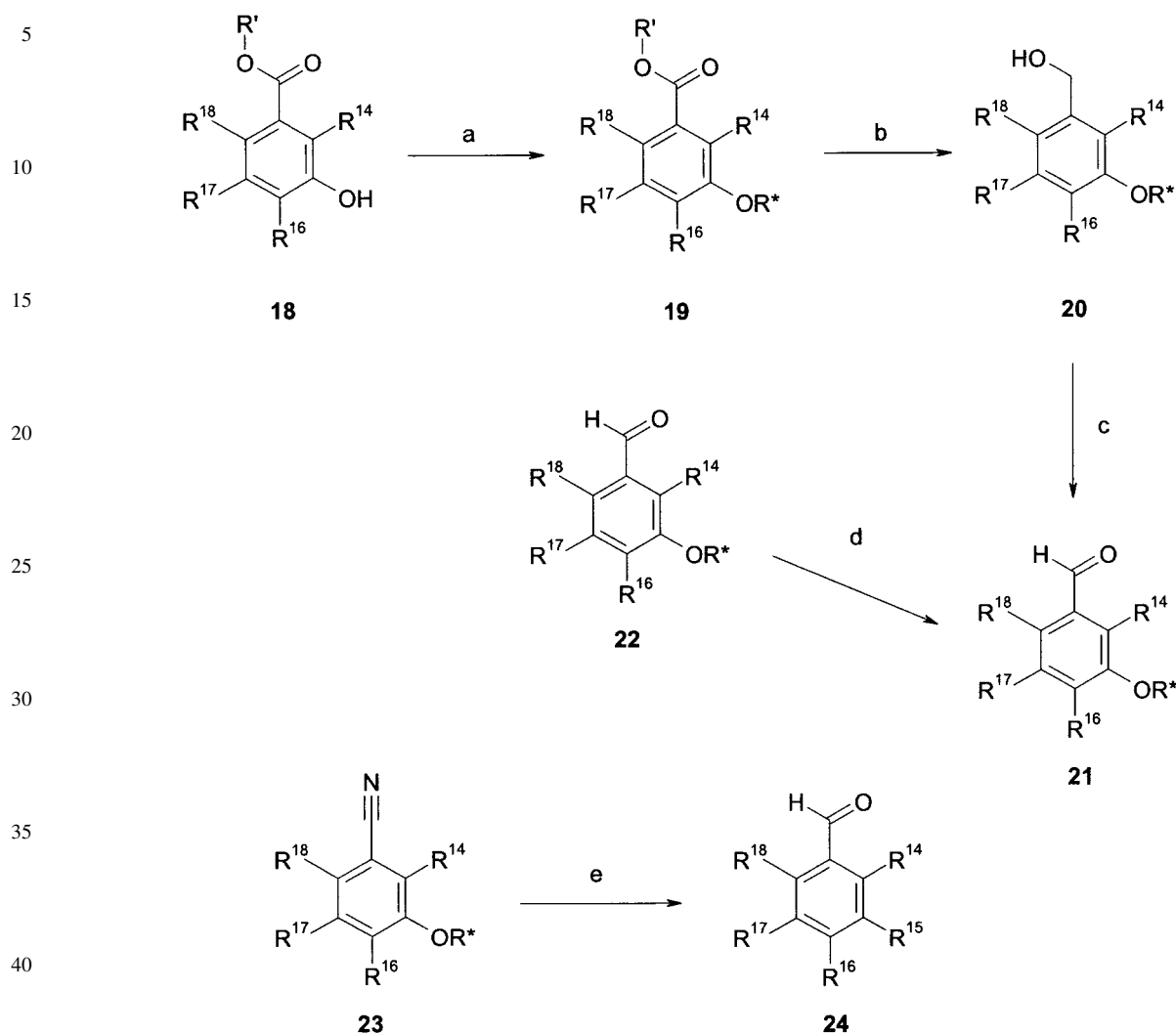
Las amidas inversas de la estructura Id pueden conseguirse por reacción de los ácidos carboxílicos de la fórmula 17, obtenidos por hidrólisis de los correspondientes ésteres carboxilatos con bases, por ejemplo NaOH o LiOH, con aminas primarias o secundarias empleando un agente idóneo de adición (p. ej. CDI, EDCI o HATU), por ejemplo en DMF o DCE, a temperatura ambiente o más elevada (esquema 5, paso a).

Esquema 5



Los reactivos aldehído requeridos son productos comerciales o pueden derivarse por alquilación con haluros de alquilo, mesilatos de alquilo, tosilatos de alquilo o alcoholes que contengan cualquier grupo saliente idóneo en un disolvente polar, por ejemplo DMF o acetona y una base idónea (p. ej. CS_2CO_3 , K_2CO_3), a temperatura ambiente o más elevada, por reacción de Mitsunobu con alcoholes activados con una mezcla de trifenilfosfina y azadicarboxilato de dietilo, o por una alquilación similar de ésteres carboxilato fenólicos o de ácidos de la fórmula 18 (esquema 6, paso a). Por reducción de los ésteres de la fórmula 19 mediante un reactivo reductor idóneo (p. ej. hidruro de diisobutil-aluminio a temperatura baja; con $LiAlH_4$ a temperatura ambiente o más elevada) en un disolvente, por ejemplo el THF, proporciona los correspondientes bencilalcoholes de la fórmula 20 (paso b). Estos pueden oxidarse a los aldehídos de la fórmula 21, con preferencia con MnO_2 activado como oxidante, en diclorometano (paso c). Como alternativa, la introducción de la cadena lateral puede realizarse por alquilación directa (secuencial en el caso de compuestos asimétricos) de los benzaldehídos fenólicos de la fórmula 22, obteniéndose directamente los compuestos deseados de la fórmula 21. Otras vías estándar perfectamente conocidas para la síntesis de bencilaldehídos de la fórmula 24 consiste en la reducción de los correspondientes benzonitrilos de la fórmula 23 con un agente reductor idóneo, por ejemplo con el hidruro de diisobutil-aluminio, a temperatura baja, en un disolvente polar no prótico (p. ej. THF).

Esquema 6



La síntesis de otros aldehídos de la fórmula 7 se describe con mayor detalle en los ejemplos de los compuestos intermedios de 1 a 52.

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

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

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

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

ES 2 317 510 T3

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

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

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

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

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

	SSTR5 K_i (nmoles/l)
Ejemplo 94	59
Ejemplo 129	4,1
Ejemplo 243	293

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos

Abreviaturas

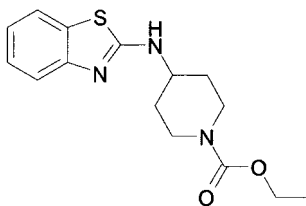
Ar = argón, BINAP = ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, CDI = 1,2-carbonildiimidazol, DEAD = diazenodicarboxilato de dietilo, DMAc = dimetilacetamida, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, EI = impacto de electrones (ionización), ESI = ionización de pulverización de electrones, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, Hyflo Super Cel® = material de filtración (Fluka), ISN = (modo) de pulverización iónica negativa, ISP = (modo) de pulverización iónica positiva, NMP = N-metilpirrolidona, RMN = resonancia magnética nuclear, EM = espectro de masas, P = grupo protector, py = piridina, R = cualquier grupo, t.a. = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético, X = halógeno, Y = cualquier grupo, incluidos los heteroátomos y los haluros.

Ejemplo 1

Benzotiazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina

Paso 1

4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

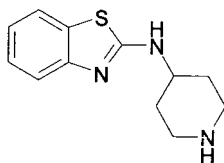


Se calienta por irradiación de microondas a 180°C durante 5 min una mezcla de 2-cloro-benzotiazol (2,00 g, 12,0 mmoles, 1,0 equiv.), 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (2,44 g, 14,0 mmoles, 1,2 equiv.) y trietilamina (1,79 g, 18,0 mmoles, 1,5 equiv.). A la mezcla reaccionante en bruto se le añade diclorometano (10 ml) y se vierte rápidamente la suspensión sobre éter de metilo y tert-butilo (200 ml). Precipitan las sales clorhidrato del 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo y de la trietilamina restantes y se separan por filtración. Se concentra el líquido filtrado a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (95:5), de este modo se obtienen 2,7 g (75%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31-1,44 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 3H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H). EM (ISP) = 306,0 [M+H] $^+$.

ES 2 317 510 T3

Paso 2

Benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A)



Se calienta a reflujo una solución de 4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo (3,70 g, 12,0 mmoles) en ácido bromhídrico del 48% en agua (20 ml). Después de 18 h se elimina el ácido bromhídrico a presión reducida y se disuelve el sólido en bruto con agitación vigorosa en metanol caliente (50 ml). Se enfría la solución resultante a -20°C, con lo cual se forma un precipitado que se separa por filtración. Se concentra la fase orgánica a presión reducida, se le añade NaOH 4 N (100 ml) y se extrae la solución con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,7 g (61%) del compuesto epigrafiado, que se utiliza directamente en el paso siguiente. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 1,19-1,39 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H). EM (ISP) = 233,9 [M+H]⁺.

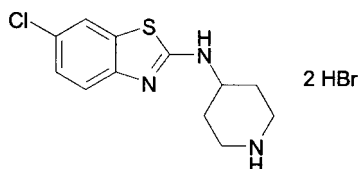
Paso 3

A una solución de benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (23,3 mg, 0,1 mmoles, 1,0 equiv.) y 2-etoxi-naftaleno-1-carbaldehído (producto comercial, 24,0 mg, 0,12 mmoles, 1,2 equiv.) en etanol (2 ml) se le añade la diisopropiletilamina (23,42 μ l, 25,9 mg, 0,2 mmoles, 2,0 equiv.) y ácido acético (18,0 mg, 0,3 mmoles, 3,0 equiv.) y se agita la mezcla a 40°C. Después de 1 h se añade el ciano-borhidruro sódico (7,54 mg, 0,12 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a 40°C durante una noche. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación por HPLC preparativa a través de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 3,3 mg (8%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 418,4 [M+H]⁺.

Síntesis de compuestos intermedios de benzotiazol y tiazolopiridina B y C empleados para obtener los compuestos de la tabla 1

Compuesto intermedio B

Dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina



Paso 1

4-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Se calienta a reflujo durante 12 h una mezcla de 2,6-dicloro-benzotiazol (1,83 g, 8,97 mmoles, 1,0 equiv.) y 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (3,09 g, 17,93 mmoles, 2,0 equiv.) en THF anhidro (20 ml). Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (3:1) se obtienen 2,5 g (76%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO), δ = 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (ancha m, 2H), 1,97 (ancha d, 2H), 3,01 (ancha s, 2H), 3,90 (ancha d, 3H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H). EM (ISP) = 340,4 [M+H]⁺.

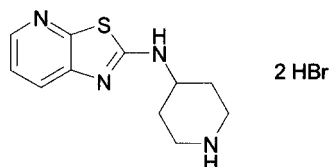
Paso 2

Se calienta a reflujo durante 18 h una solución de 4-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo (2,60 g, 7,65 mmoles) en ácido bromhídrico del 48% en agua (60 ml). Por eliminación del ácido bromhídrico a presión reducida y precipitación en etanol (50 ml) se obtienen 3,26 g (99%) del compuesto epigrafiado que se utiliza directamente en el paso siguiente. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO), δ = 1,69-1,79 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 2H), 4,06 (ancha s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (ancha s, 1H), 8,62 (ancha s, 1H), 9,00 (ancha s, 1H). EM (ISP) = 266,0 [M-H]⁻.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio C

Dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina



Paso 1

4-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo a la solicitud de patente europea EP 0 184 257 A1 (Janssen Pharmaceutica N.V.).

Paso 2

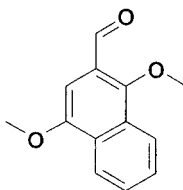
Se calienta a reflujo una solución de 4-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo (3,10 g, 10,1 mmoles) en ácido bromhídrico del 48% en agua (50 ml). Después de 18 h se elimina el ácido bromhídrico a presión reducida y el material en bruto se usa directamente para el siguiente paso de alquilación reductora. EM (ESI): 234,4 [M+H]⁺.

Los compuestos intermedios aldehídos de 1 a 52 se obtienen con arreglo a métodos precedentes de la bibliografía técnica o de modo similar a los precedentes de la bibliografía técnica o del modo descrito a continuación.

Síntesis de compuestos intermedios aldehídos de 1 a 52 que se emplean para la obtención de los compuestos de las tablas de 1 a 3 y de 6 a 8

Compuesto intermedio 1

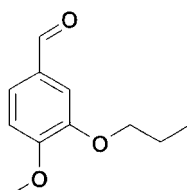
1,4-dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído [CAS RN 75965-83-2]



Se obtiene el compuesto epigrafiado tratando el (1,4-dimetoxi-naftalen-2-il)-metanol (6,5 g, 29,8 mmoles, 1,0 equiv., [CAS RN 150556-57-3], obtenido del modo descrito en C. Flader, J. Liu, R. F. Borch, J. Med. Chem. 43, 3157-3167, 2000) con MnO₂ activado (25,9 g, 297,8 mmoles, 10,0 equiv.) en diclorometano durante 4 h, después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo Super Cel y se concentra por evaporación del disolvente a presión reducida, obteniéndose 5,1 g (81%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 4,02 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,6_{1-7,65} (m, 2H), 8,18-8,30 (m, 2H), 10,58 (s, 1H).

Compuesto intermedio 2

4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído [CAS RN 5922-56-5]



ES 2 317 510 T3

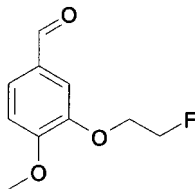
Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la isovanilina con yoduro de propilo en DMF empleando como base el K_2CO_3 del modo descrito en M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson, M. N. Palfreyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E. Souness, S. Thurairatnam, N. Vicker, J. Med. Chem. 37, 1696-1703, 1994.

5 Compuesto intermedio 3

3-(2-flúor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído

10

15



20 A una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 66,0 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (40 ml) se le añade el K_2CO_3 (13,6 g, 99,0 mmoles, 1,5 equiv.) y 1-bromo-2-flúor-etano (9,2 mg, 72,0 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla a t.a. durante 48 h. Se separa el K_2CO_3 por filtración y se concentra la fase orgánica a presión reducida. A la mezcla reaccionante en bruto se le añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml) y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se cristaliza el producto en una mezcla de isopropanol/éter de dietilo, obteniéndose 12,69 g (97%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 3,89 (1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H). EM (ISP) = 198,6 $[M+H]^+$.

25

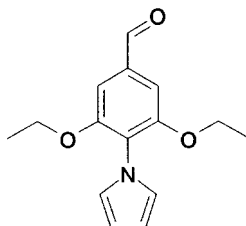
Compuesto intermedio 4

30

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

35

40



Paso 1

45

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

A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (3,0 g, 11,84 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito en I. Kompis, A. Wick, Helv. Chim. Acta 60, 3025-3034, 1977) en heptano (10 ml) y ácido acético conc. (0,2 ml) se le añade el 2,5-dimetoxi-tetrahydro-furano (1,88 g, 14,21 mmoles, 1,2 equiv.). Después de calentar a reflujo durante 5 h se monta un aparato Dean-Stark y se calienta la mezcla reaccionante durante un período de tiempo adicional de 5 h. Por filtración de la mezcla reaccionante en bruto y cristalización en heptano a 0°C se obtienen 2,94 g (82%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,08 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,22 (s, 2H). RMN- C^{13} (75 MHz, DMSO), δ = 14,11, 14,35, 61,06, 64,57, 106,87, 107,64, 122,61, 123,33, 129,29, 153,75, 165,06. EM (ISP) = 303,4 $[M+H]^+$.

55

Paso 2

60

65

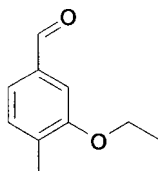
A una solución de 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoato de etilo (1,51 g, 4,98 mmoles, 1,0 equiv.) en tolueno (5 ml) se le añade lentamente durante un período de tiempo de 15 min con ligero enfriamiento a 20°C una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (8,9 ml, 12,45 mmoles, 2,5 equiv.; solución al 20% en tolueno). Después de 1 h se destruye el exceso de hidruro por adición cautelosa de agua (10 ml) y una solución de hidróxido sódico del 28% (2 ml). Se agita la mezcla durante 30 min y se filtra la fase orgánica a través de Hyflo Super Cel. Se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de cloruro sódico (2 x 50 ml) y se concentran por evaporación a presión reducida, obteniéndose 1,30 g (100%) del (3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-fenil)-metanol. Se disuelve el alcohol en bruto (1,30 g, 4,98 mmoles, 1,0 equiv.) en tolueno (20 ml) y se le añade MnO_2 activado (7,79 g, 89,5 mmoles, 18,0 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 7 h, después de este

ES 2 317 510 T3

tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo Super Cel y se concentra, obteniéndose 1,15 g (rendimiento: 89%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 6,08-6,09 (m, 2H), 6,75-6,76 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). EM (ISP) = 260,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 5

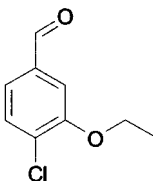
3-etoxi-4-metil-benzaldehído [CAS RN 157143-20-9]



Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción del producto comercial 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído con yoduro de etilo de modo similar al descrito para la obtención del compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído).

Compuesto intermedio 6

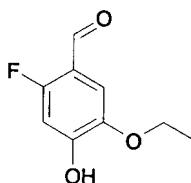
4-cloro-3-etoxi-benzaldehído [CAS RN 85259-46-7]



A una solución del ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (3,0 g, 17,4 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml) se le añade K_2CO_3 (4,81 g, 34,8 mmoles, 2,0 equiv.) e yoduro de etilo (4,03 ml, 5,97 g, 38,2 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 6 h, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose 3,6 g (91%) del 4-cloro-3-etoxi-benzoato de etilo. Después se disuelve el éster en bruto en THF (20 ml) y se enfría a -78°C en atmósfera de Ar. Se añaden lentamente, durante un período de tiempo de 15 min una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (95 ml, 95,0 mmoles, 6,0 equiv.; solución 1 M en THF), una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se deja que la mezcla reaccionante alcance 0°C . Después de 1 h, se enfría la mezcla reaccionante a -78°C y se destruye el exceso de hidruro mediante la adición cuidadosa de una solución 1 M de HCl (10 ml). Se lleva la mezcla a t.a., se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran por evaporación a presión reducida, obteniéndose 2,94 g (100%) del alcohol 4-cloro-3-etoxi-bencílico. Se disuelve el alcohol en bruto (2,94 g, 15,75 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (15 ml) y se le añade MnO_2 activado (5,48 g, 63,0 mmoles, 4,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante durante 16 h, después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo Super Cel y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 1,51 g (rendimiento: 52%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

Compuesto intermedio 7

5-etoxi-2-flúor-4-hidroxi-benzaldehído [CAS RN 3766000-65-6]

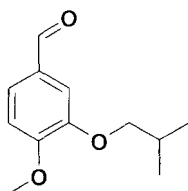


El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo a WO 01/090 051 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 8

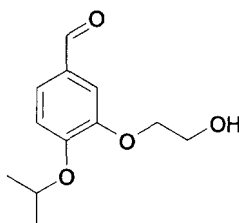
3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 57724-26-2]



Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la isovanilina con 1-bromo-2-metil-propano del modo descrito en WO 04/000 806 A1 (Elbion AG).

Compuesto intermedio 9

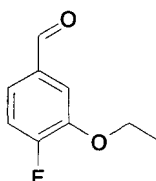
3-(2-hidroxi-etoxi)-4-isopropoxi-benzaldehído



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3-hidroxi-4-isopropoxi-benzaldehído ([CAS RN 94283-73-5], F. R. Hewgill, M. C. Pass, Australian J. Chem. **38**, 537-554, 1985) con 2-bromo-etanol en DMF utilizando como base el K_2CO_3 . EM (ISP) = 224,2 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 10

3-etoxi-4-flúor-benzaldehído

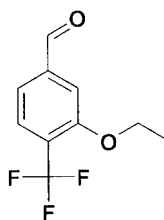


El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio 6 (4-cloro-3-etoxi-benzaldehído) partiendo del ácido 4-flúor-3-hidroxi-benzoico en un rendimiento global del 73% después de la purificación por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1). RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 9,87 (s, 1H). EM (ISP) = 186,1 $[M+NH_4]^+$.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 11

3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído



Paso 1

5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina

Al etanol (500 ml) se le añade potasio metálico (aprox. 21 g, aprox. 537 mmoles, aprox. 2,24 equiv.) y la reacción vigorosa tiene que enfriarse con un baño de hielo. Se continúa la agitación hasta que se haya disuelto la totalidad del potasio metálico. Se añade el producto comercial 5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina (57,74 g, 240 mmoles, 1,0 equiv., [CAS RN 35375-74-7]) en una porción y se agita la mezcla resultante, de color rojo oscuro, a 55-60°C durante 4 d. Se vierte lentamente la mezcla reaccionante caliente sobre agua (aprox. 2000 ml), se ajusta el pH con una solución 1 M de HCl a 2, se filtra el precipitado amarillo, se lava con agua y se seca en el aire a 60°C, obteniéndose 57,81 g (96%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se emplea sin más purificación. EM (ISN): 249,0 [M-H]⁻.

Paso 2

1-bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-benceno

Se añade lentamente, durante 15 min, la 5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina sólida del paso 1 (57,81 g, 231 mmoles, 1,0 equiv.) a una mezcla agitada rápidamente de nitrito de tert-butilo (45,8 ml, 347 mmoles, 1,5 equiv.) y bromuro de cobre (II) anhidro (77,4 g, 347 mmoles, 1,5 equiv.) en acetonitrilo (462 ml), que se calienta a 65°C en un baño de aceite. Se continúa la agitación a 65°C durante 30 min, se enfría la mezcla reaccionante a 23°C, se vierte sobre una solución 1 M de HCl, saturada con cloruro sódico sólido, se extrae con éter de metilo y tert-butilo y se seca con MgSO₄. Se elimina el disolvente por concentración a presión reducida obteniéndose un aceite de color pardo oscuro (74,5 g), que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 63,03 g (87%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (EI): 313,0 [M]⁺ y 315,0 [M+2]⁺.

Paso 3

5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-benzonitrilo

Se calienta a 150°C durante 30 min una mezcla de 1-bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-benceno (61,81 g, 197 mmoles, 1,0 equiv.) y CuCN (18,51 g, 207 mmoles, 1,05 equiv.) en NMP (197 ml). Después de enfriarla a 23°C se vierte sobre HCl 1 M, se extrae con éter de metilo y tert-butilo, se lava con una solución sat. de cloruro sódico y se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente mediante concentración a presión reducida se obtiene un sólido pardo, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 46,73 g (91%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (EI): 260,1 [M]⁺.

Paso 4

2-amino-5-etoxi-4-trifluormetil-benzonitrilo

Se añade polvo de hierro (40,96 g, 733 mmoles, 1,0 equiv.) en pequeñas porciones, durante 5 min, a una suspensión agitada de 5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-benzonitrilo (42,79 g, 164,5 mmoles, 4,5 equiv.) molido finamente, en metanol (85 ml) y HCl conc. (102 ml) que se enfría con un baño de agua para mantener la temperatura interior en 40-50°C. Se agita la mezcla resultante a aprox. 50°C durante una hora más y entonces se vierte sobre agua enfriada con hielo (700 ml). Se filtra el precipitado, se lava con agua, se seca y se disuelve en etanol hirviendo (800 ml). Se añade carbón activo (aprox. 10 g), se mantiene la mezcla en reflujo durante 45 min, se filtra la solución caliente y se concentra la fase orgánica a presión reducida hasta sequedad, obteniéndose 31,8 g (84%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se emplea sin más purificación. EM (EI): 230,1 [M]⁺.

ES 2 317 510 T3

Paso 5

3-etoxi-4-trifluormetil-benzonitrilo

5 A una solución de 2-amino-5-etoxi-4-trifluormetil-benzonitrilo (31,62 g, 137,4 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (410 ml) se le añade nitrito de isoamilo (40,4 ml, 302 mmoles, 2,2 equiv.) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 16 h. Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado, que se disuelve en una solución sat. de NaHCO_3 y se extrae tres veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 1 N y una solución sat. de cloruro sódico y se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 . Por eliminación
10 del disolvente mediante evaporación a presión reducida se obtiene un aceite anaranjado, que se purifica por doble destilación en tubo de bolas (temperatura del baño: hasta 160°C a 1,5 mbar), obteniéndose 25,1 g (85%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo después de la solidificación. EM (EI): 185,1 $[\text{M}]^+$.

Paso 6

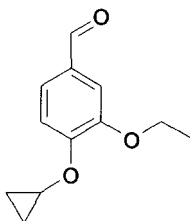
A una solución de 3-etoxi-4-trifluormetil-benzonitrilo (0,65 g, 3,02 mmoles, 1,0 equiv.) en tolueno (10 ml) a -10°C y en atmósfera de Ar se le añade lentamente hidruro de diisobutil-aluminio (2,75 ml, 2,36 g, 3,32 mmoles, 1,1 equiv., solución al 20% en tolueno) durante un período de tiempo de 30 min. Después de 1 h se elimina el exceso de hidruro mediante la adición cautelosa de una solución 1 M de HCl (10 ml) y se extrae la mezcla reaccionante en bruto
20 con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose 0,52 g (79%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H). RMN- ^{19}F (282 MHz, DMSO), δ = -63,12.

25

Compuesto intermedio 12

4-ciclopropoxi-3-etoxi-benzaldehído

30



35

40

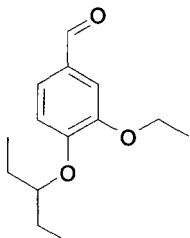
El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con bromuro de ciclopropilo en DMF empleando como base el K_2CO_3 . EM (ISP) = 206,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Compuesto intermedio 13

3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído

50



55

60

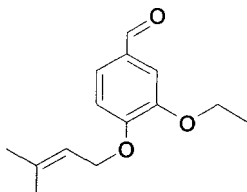
El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con 3-bromo-pentano en DMF empleando como base el K_2CO_3 . EM (ISP) = 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 14

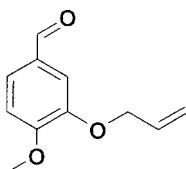
3-etoxi-4-(3-metil-but-2-enilo)-benzaldehído



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con 1-bromo-3-metil-2-buteno en DMF empleando como base el K_2CO_3 . EM (ISN): 233,1 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio 15

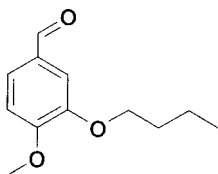
3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 225939-36-6]



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con bromuro de alilo en DMF empleando como base el K_2CO_3 (véase también A. W. White, R. Almasy, A. H. Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K. Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan, B. T. Golding, J. Med. Chem. 43, 4084-4097, 2000).

Compuesto intermedio 16

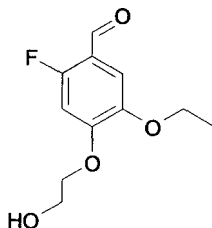
3-butoxi-4-metoxi-benzaldehído



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con 4-bromo-butano en DMF empleando como base el K_2CO_3 . EM (ISP) = 209,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 17

5-etoxi-2-flúor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehído [CAS RN 376600-66-7]

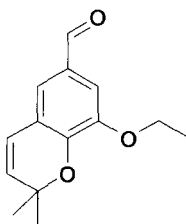


El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo a WO 01/090 051 (Hoffmann-La Roche AG).

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 18

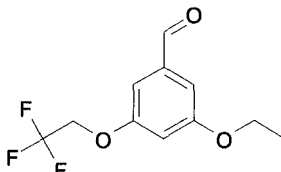
8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído [CAS RN 210404-30-9]



El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo a WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Compuesto intermedio 19

3-etoxi-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzaldehído



Paso 1

3-etoxi-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoato de metilo

Se calienta a 130°C por irradiación de microondas durante 20 min una mezcla de 3-etoxi-5-hidroxi-benzoato de metilo (1,5 g, 7,65 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito en WO 99/05123 A1, Astra Pharmaceuticals Ltd.), yoduro de 2,2,2-trifluoretilo (2,25 ml, 4,82 g, 22,94 mmoles, 3,0 equiv.) y carbonato de cesio (4,98 g, 15,29 mmoles, 2,0 equiv.). Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Hyflo Super Cel y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/diclorometano (1:1 → 0:1), de este modo se obtienen 0,89 g (42%) del compuesto epigrafiado. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 6,62-6,63 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H). EM (ISP) = 279,0 [M+H]⁺.

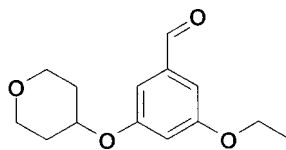
Paso 2

A una solución de 3-etoxi-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoato de metilo (0,8 g, 2,88 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (20 ml) se le añade hidruro de litio y aluminio (0,273 g, 7,19 mmoles, 2,5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Hyflo Super Cel, se extrae el líquido filtrado con éter de dietilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ obteniéndose 0,75 g (99%) del alcohol bencílico. Se disuelve el producto de reacción en bruto (0,75 g, 3,0 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) y se le añade MnO₂ activado (2,61 g, 30,00 mmoles, 10,0 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 3 h, se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo Super Cel y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. Se añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml), se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Por purificación del material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1) se obtienen 0,54 g (72%) del compuesto epigrafiado. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 6,66-6,67 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H).

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 20

3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído



Paso 1

3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoato de metilo

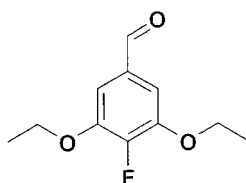
A una mezcla de trifenilfosfina (1,18 g, 4,49 mmoles, 1,1 equiv.) y DEAD (0,76 ml, 0,85 g, 4,89 mmoles, 1,2 equiv.) en THF anhidro (10 ml) se le añade el 3-etoxi-5-hidroxi-benzoato de metilo (0,8 g, 4,08 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito en WO 99/05123 A1, Astra Pharmaceuticals Ltd.) y tetrahidro-piran-4-ol (0,42 g, 4,08 mmoles, 1,0 equiv.), disuelto en THF (10 ml), a 0°C en atmósfera de Ar. Después de agitar durante 6 h, se elimina el disolvente parcialmente por evaporación a presión reducida, se añade agua (50 ml) y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y del material en bruto se obtienen 0,64 g (56%) del compuesto epigrafiado, que se emplea directamente en el paso siguiente. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,96 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 6,56-6,58 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,59, 31,68, 51,99, 63,69, 64,89, 71,86, 107,82, 108,06, 109,09, 131,98, 158,17, 160,05, 166,61. EM (ISP) = 281,2 [M+H]⁺.

Paso 2

A una solución de 3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoato de metilo (0,64 g, 2,28 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (20 ml) se le añade el hidruro de litio y aluminio (0,217 g, 5,71 mmoles, 2,5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Hyflo Super Cel, se extrae el líquido filtrado con éter de dietilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 0,56 g (100%) del alcohol bencílico. Se disuelve el producto de reacción en bruto (0,56 g, 2,22 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) y se le añade el MnO₂ activado (1,93 g, 22,2 mmoles, 10,0 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 3 h, se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo Super Cel y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. Se añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml), se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 0,46 g (83%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 6,62-6,63 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 9,79 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,62, 31,67, 63,90, 64,96, 72,02, 107,96, 108,68, 109,44, 138,49, 158,85, 160,71, 191,72. EM (ISP) = 251,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 21

3,5-dietoxi-4-flúor-benzaldehído



Paso 1

tert-butil-(4-flúor-benciloxi)-dimetil-silano

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

ES 2 317 510 T3

aceite pardo, que se purifica por destilación con alto vacío (p.eb. = 32-35°C a 0,1 mbar), obteniéndose 23,0 g (99%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ = 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H). EM (EI): 183,1 $[\text{M-tert-Bu}]^+$.

Paso 2

5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-flúor-fenol

A una solución de tert-butil-(4-flúor-benciloxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (20 ml) se le añade a -78°C en atmósfera de Ar una solución de sec-BuLi (17,6 ml, 22,8 mmoles, 1,1 equiv., solución 1,3 M en hexano) en 30 min. Después se añade lentamente, en 30 min, una solución de borato de trimetilo (2,37 ml, 2,20 g, 20,8 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (7,5 ml) y se retira el baño de enfriamiento. Se añade lentamente una solución de ácido acético conc. (2,78 ml, 1,87 g, 31,2 mmoles, 1,5 equiv.) y después una solución de peróxido de hidrógeno del 35% en agua (2,0 ml, 2,23 g, 22,9 mmoles, 1,1 equiv.) y se mantiene la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Después de agitar a t.a. durante 4 h más se extrae la mezcla reaccionante con éter de dietilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución de NaOH al 10% (2 x 100 ml) y una solución sat. de cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1), de este modo se obtienen 4,80 g (90%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ = 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,97 (ancha s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H). EM (EI): 256,2 $[\text{M}]^+$.

Paso 3

2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-flúor-benceno

A una solución de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-flúor-fenol (4,60 g, 17,9 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (20 ml) se le añaden a 0°C en atmósfera de Ar el imidazol (1,34 g, 19,7 mmoles, 1,1 equiv.) y el tert-butil-cloro-dimetil-silano (2,97 g, 19,7 mmoles, 1,1 equiv.). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución sat. de carbonato sódico (2 x 100 ml) y cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentran por evaporación a presión reducida, obteniéndose 4,50 g (68%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ = 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H). EM (EI): 370,2 $[\text{M}]^+$.

Paso 4

3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-flúor-fenol

A una solución de 2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-flúor-benceno (23,70 g, 63,9 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (130 ml) se le añade a -78°C en atmósfera de Ar una solución de sec-BuLi (54,5 ml, 71,6 mmoles, 1,1 equiv., solución 1,3 M en hexano) durante 30 min. Después se añade lentamente, en 30 min, una solución de borato de trimetilo (7,13 ml, 6,64 g, 63,9 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (30 ml) y se retira el baño de enfriamiento. Se añade lentamente una solución de ácido acético conc. (5,49 ml, 5,76 g, 95,9 mmoles, 1,5 equiv.) y después una solución de peróxido de hidrógeno del 35% en agua (6,2 ml, 6,83 g, 70,3 mmoles, 1,1 equiv.) y se mantiene la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Después de agitar a t.a. durante 4 h más, se extrae la mezcla reaccionante con éter de dietilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución de NaOH al 10% (2 x 100 ml) y una solución sat. de cloruro sódico (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1), de este modo se obtienen 15,80 g (64%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ = 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,93 (ancha s, 1H), 6,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H). EM (EI): 329,2 $[\text{M-tert-Bu}]^+$.

Paso 5

tert-butil-(3,5-dietoxi-4-flúor-benciloxi)-dimetil-silano

A una solución de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-flúor-fenol (5,80 g, 15,0 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (60 ml) se le añade el K_2CO_3 (4,56 g, 33,0 mmoles, 2,2 equiv.) y bromuro de etilo (2,46 ml, 3,60 g, 33,0 mmoles, 2,2 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de Ar a 60°C durante 5 h. Se separa el K_2CO_3 por filtración, se concentra la mezcla reaccionante en bruto por evaporación a presión reducida, se extrae el residuo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 100 ml) y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto

ES 2 317 510 T3

mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (99:1), de este modo se obtienen 3,10 g (63%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$), δ = 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H). EM (ISP) = 329,3 $[M+H]^+$.

5

Paso 6

(3,5-dietoxi-4-flúor-fenil)-metanol

10 A una solución de tert-butil-(3,5-dietoxi-4-flúor-benciloxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (8 ml) se le añade el Dowex 50W-X8 (0,33 g, resina de intercambio catiónico) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de Ar a t.a. durante 22 h. Se separa la resina por filtración y se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo (0,78 g). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 6,8 Hz, 2H). EM (EI): 214,2 $[M]^+$.

15

Paso 7

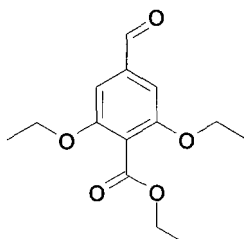
20 A una solución de (3,5-dietoxi-4-flúor-fenil)-metanol (2,30 g, 10,7 mmoles, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añade MnO_2 activado (2,89 g, 33,3 mmoles, 3,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 21 h y después se filtra a través de Hyflo Super Cel, obteniéndose después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

25

Compuesto intermedio 22

2,6-dietoxi-4-formil-benzoato de etilo [CAS RN 55687-55-3]

30



35

40

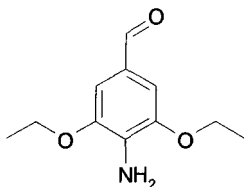
El compuesto epigrafiado se obtiene del modo descrito en DE 243 59 34 (Hoffmann-La Roche AG).

Compuesto intermedio 23

45

4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído

50



55

Paso 1

(4-amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol

60

A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (2,8 g, 11,05 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito en I. Kompis, A. Wick, Helv. Chim. Acta 60, 3025-3034, 1977) en diclorometano (50 ml) se le añade lentamente a 0°C y en atmósfera de Ar el hidruro de diisobutil-aluminio (27,6 ml, 27,64 mmoles, 2,5 equiv., solución 1 M en diclorometano) durante un período de tiempo de 15 min, una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento. Después de 18 h se elimina el exceso de hidruro mediante la adición cautelosa de una solución sat. de tartrato sódico-potásico (10 ml). Se extrae la mezcla solidificada con diclorometano (5 x 200 ml) y THF (2 x 150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 100 ml), se secan con $MgSO_4$ y se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un

65

ES 2 317 510 T3

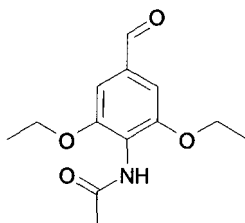
gradiente de heptano/acetato de etilo (4:1 $\rightarrow$ 1:1), de este modo se obtienen 1,10 g (47%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,82 (ancha s, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 (s, 2H). RMN- C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$), δ = 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71. EM (ISP) = 211,9 $[M+H]^+$.

Paso 2

A una solución de (4-amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (0,79 g, 3,74 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (20 ml) se le añade MnO_2 activado (1,63 g, 18,70 mmoles, 5,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 24 h, se filtra a través de Hyflo Super Cel, se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$, obteniéndose después de la evaporación del disolvente a presión reducida 0,69 g (88%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,50 (ancha s, 2H), 7,04 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). EM (ISP) = 210,0 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 24

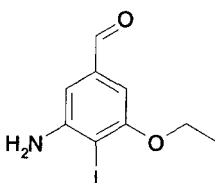
4-acetimido-3,5-dietoxi-benzaldehído



A una solución de 4-acetilamino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (1,0 g, 3,56 mmoles, 1,0 equiv.; [CAS RN 142955-43-9] obtenido del modo descrito en EP 488 861 A1, Rhone Poulenc Chimie) en THF anhidro (40 ml) se le añade hidruro de litio y aluminio (0,283 g, 7,47 mmoles, 2,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Hyflo Super Cel, se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$, obteniéndose 0,58 g (64%) del alcohol bencílico. Se disuelve el producto de reacción en bruto (0,39 g, 1,54 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) y se le añade el MnO_2 activado (1,34 g, 15,40 mmoles, 10,0 equiv.). Después de agitar a 60°C durante 2 h se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo Super Cel y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose 0,35 g (90%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 252,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 25

3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzaldehído



Paso 1

Ácido 3-amino-5-hidroxi-4-yodo-benzoico

A una solución del ácido 3-amino-5-hidroxi-benzoico (0,33 g, 2,16 mmoles, 1,0 equiv.; [CAS RN 76045-71-1]) en metanol (18 ml) se le añade a 0°C durante 10 min la N-yodo-succinimida (0,58 g, 2,59 mmoles, 1,2 equiv.), disuelta en metanol (3 ml). Después de agitar durante 15 min se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se decolora parcialmente por adición de una solución de tiosulfato sódico al 5%. Se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (9:1), de este modo se obtienen 0,21 g (35%) del compuesto epigrafiado. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 5,25 (ancha s, 2H), 6,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,16 (ancha s, 1H), 12,58 (ancha s, 1H). EM (ISP) = 280,0 $[M+H]^+$.

ES 2 317 510 T3

Paso 2

3-amino-5-hidroxi-4-yodo-benzoato de metilo

5 A una solución del ácido 3-amino-5-hidroxi-4-yodo-benzoico (0,20 g, 0,72 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (5 ml) se le añade ácido sulfúrico conc. (0,20 ml, 0,035 g, 0,36 mmoles, 0,5 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. Después de 2 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se ajusta el pH a 9 por adición de una solución sat. de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 0,07 g (33%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (250 MHz, DMSO), δ = 3,78 (s, 3H), 5,45 (ancha s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 10,32 (ancha s, 1H). EM (EI): 293,0 $[\text{M}]^+$.

15 Paso 3

3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzoato de metilo

20 A una solución de 3-amino-5-hidroxi-4-yodo-benzoato de metilo (0,25 g, 0,85 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (3 ml) e yoduro de etilo (0,10 ml, 0,146 g, 0,94 mmoles, 1,1 equiv.) se le añade a 0°C en pequeñas porciones el tert-butoxido sódico (0,11 g, 0,94 mmoles, 1,1 equiv.) durante un período de 10 min. Después de agitar durante 1 h, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h más. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1), de este modo se obtienen 0,19 g (69%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ = 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,33 (ancha s, 2H), 6,82 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H). EM (EI): 321,0 $[\text{M}]^+$.

30 Paso 4

(3-amino-5-etoxi-4-yodo-fenil)-metanol

35 A una solución de 3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzoato de metilo (0,18 g, 0,56 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (5 ml) se le añade lentamente, durante un período de tiempo de 30 min, a 0°C en atmósfera de Ar el hidruro de diisobutil-aluminio (2,8 ml, 2,80 mmoles, 5,0 equiv., solución 1 M en THF), una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se deja que la mezcla reaccionante alcance la t.a. Después de 2 h se elimina el exceso de hidruro mediante la adición cautelosa de una solución sat. de tartrato sódico-potásico (50 ml). Se extrae la mezcla solidificada con THF caliente, se reúnen las fases orgánicas, se concentran por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1), obteniéndose 0,056 g (34%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ = 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (ancha s, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,42 (s, 1H). EM (EI): 293,0 $[\text{M}]^+$.

45 Paso 5

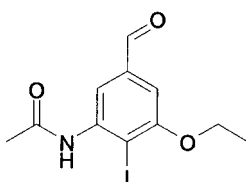
A una solución de (3-amino-5-etoxi-4-yodo-fenil)-metanol (4,9 g, 16,72 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (100 ml) se le añade MnO_2 activado (7,27 g, 83,59 mmoles, 5,0 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Por filtración a través de Hyflo Super Cel, concentración por evaporación a presión reducida y purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) se obtienen 3,14 g (60%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 11,64 (ancha s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14,61, 62,89, 64,26, 100,74, 106,46, 117,80, 137,50, 142,74, 144,05, 154,54. EM (ISP) = 291,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Compuesto intermedio 26

3-acetimido-5-etoxi-4-yodo-benzaldehído

60



65

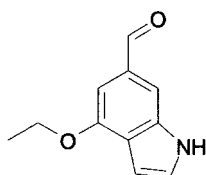
ES 2 317 510 T3

A una solución de 3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzaldehído (0,27 g, 0,93 mmoles, 1,0 equiv.; compuesto intermedio 25) y cloruro de acetilo (0,138 ml, 0,153 g, 1,95 mmoles, 2,1 equiv.) en DMF anhidra (5 ml) se le añade la diisopropilamina (0,48 ml, 0,36 g, 2,78 mmoles, 3,0 equiv.) y se agita la mezcla a 50°C durante 48 h. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación de la mezcla reaccionante en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (4:1 → 1:1) se obtienen 0,11 g (35%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,76 (ancha s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,96 (s, 1H). EM (ISP) = 334,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Compuesto intermedio 27

4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído [CAS RN 372099-88-2]

15



20

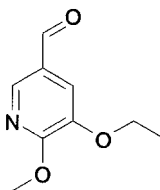
El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo a WO 01/083 474 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

25

Compuesto intermedio 28

5-etoxi-6-metoxi-piridina-3-carbaldehído

30



35

40 Paso 1

3-etoxi-piridin-2-ol

A una solución de 2,3-dihidroxipiridina (5,0 g, 45,0 mmoles, 1,0 equiv.) y tert-butoxido sódico (4,33 g, 45,0 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (25 ml) se le añade el yoduro de etilo (5,21 ml, 7,72 g, 49,5 mmoles, 1,1 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C por irradiación de microondas durante 20 min. Se elimina el disolvente y se disuelve el producto de reacción en diclorometano (50 ml), se filtra la suspensión resultante y se concentra la fase orgánica por evaporación a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (9:1), de este modo se obtienen 3,0 g (41%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,20 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 13,36 (ancha s, 1H).

50

Paso 2

55

2-cloro-3-etoxi-piridina

Se calienta a 150°C por irradiación de microondas durante 20 min una mezcla de 3-etoxi-piridin-2-ol (4,0 g, 28,8 mmoles, 1,0 equiv.), N,N-dietilnilina (4,61 ml, 4,29 g, 28,8 mmoles, 1,0 equiv.) y oxiclورو de fósforo (2,62 ml, 4,41 g, 28,8 mmoles, 1,0 equiv.). Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua (100 ml), se ajusta la solución a pH 7 y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 3,2 g (71%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 3,2 Hz, 1H). EM (ISP) = 157,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

ES 2 317 510 T3

Paso 3

3-etoxi-2-metoxi-piridina

Se calienta a 100°C por irradiación de microondas durante 20 min una solución de 2-cloro-3-etoxi-piridina (3,0 g, 19,0 mmoles, 1,0 equiv.) y metóxido sódico (8,8 ml, 47,5 mmoles, 2,5 equiv., solución 5,4 M en metanol). Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua (100 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose 2,75 g (95%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 7,8 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 13,62, 52,53, 63,25, 115,69, 117,53, 136,13, 142,45, 153,84. EM (ISP) = 153,8 [M+H]⁺.

Paso 4

5-bromo-3-etoxi-2-metoxi-piridina

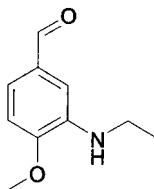
A una mezcla agitada de 3-etoxi-2-metoxi-piridina (2,7 g, 17,6 mmoles, 1,0 equiv.) y acetato sódico (1,74 g, 21,2 mmoles, 1,2 equiv.) en ácido acético (50 ml) se le añade lentamente a 10°C una solución de bromo (1,09 ml, 3,38 g, 21,2 mmoles, 1,2 equiv.) en ácido acético (10 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se neutraliza con NaOH y se extrae la solución con éter de dietilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose 3,86 g (94%) de una mezcla de 5-bromo-3-etoxi-2-metoxi-piridina y 6-bromo-3-etoxi-2-metoxi-piridina en una proporción de 3:2 según indica la RMN-H¹, que se emplea directamente en el siguiente paso de reacción. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

Paso 5

A una mezcla 3:2 de 5-bromo-3-etoxi-2-metoxi-piridina y 6-bromo-3-etoxi-2-metoxi-piridina (1,0 g, 4,31 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (20 ml) se le añade a -78°C en atmósfera de Ar una solución de n-BuLi (3,23 ml, 5,17 mmoles, 1,2 equiv., solución 1,6 M en hexano). Después de agitar durante 1 h se añade la DMF anhidra (0,7 ml, 9,05 mmoles, 2,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 min más. Se añade una solución sat. de cloruro amónico (20 ml) y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por doble recristalización en isopropanol, obteniéndose 0,35 g (75%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,44, 54,67, 64,59, 113,72, 127,59, 144,29, 144,31, 158,80, 189,66. EM (ISP) = 181,8 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 29

3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído

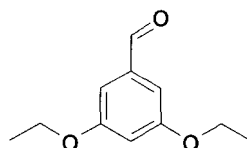


A través de una solución de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-[1,3]dioxolano (1,2 g, 4,63 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito en WO 01/74775 A1, Sanofi-Synthelabo) en tolueno (6 ml) se hace burbujear etilamina durante 10 min. A esta solución se le añaden el tert-butoxido sódico (0,67 g, 6,95 mmoles, 1,5 equiv.), el (±)-BINAP (0,029 g, 0,046 mmoles, 0,01 equiv.) y el Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 0,021 g, 0,023 mmoles, 0,005 equiv.) y se calienta la solución a 110°C por irradiación de microondas durante 20 min. Se añaden unas pocas gotas de una solución de HCl del 37% y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 100°C por irradiación de microondas durante 5 min. Por evaporación del disolvente y purificación del producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (7:3) se obtienen 0,52 g (63%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,17 (ancha s, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,9 Hz, 1H). EM (ISP) = 179,9 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 30

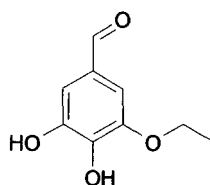
3,5-diethoxy-benzaldehído [CAS RN 120355-79-5]



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF utilizando como base el K_2CO_3 .

Compuesto intermedio 31

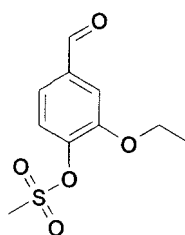
3-etoxi-4,5-dihidroxibenzaldehído [CAS RN 62040-18-0]



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3,4,5-trihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF empleando como base el K_2CO_3 . EM (ISN): 181,1 $[M-H]^-$.

Compuesto intermedio 32

Metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo

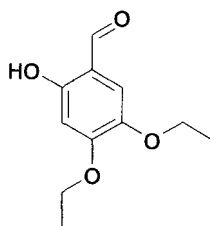


A una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 18,1 mmoles, 1,0 equiv.) y N,N-dimetilaminopiridina (2,87 g, 23,5 mmoles, 1,3 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añaden a 0°C en atmósfera de Ar el cloruro de metanosulfonilo (1,68 ml, 2,48 g, 21,7 mmoles, 1,2 equiv.). Después se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, se le añade agua (100 ml), se extrae la solución con dicloro-metano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$. Por eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo (4,8 g). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). RMN- C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$), δ = 14,53, 38,94, 64,99, 112,20, 124,38, 125,17, 136,01, 142,92, 151,63, 190,65. EM (ISP) = 245,2 $[M+H]^+$.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 33

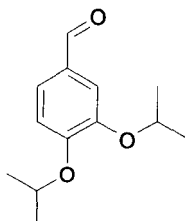
4,5-diethoxy-2-hidroxi-benzaldehído [CAS RN 100059-45-8]



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 2,4,5-trihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF empleando como base el K_2CO_3 . EM (ISP) = 210,9 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 34

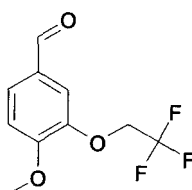
3,4-diisopropoxi-benzaldehído [CAS RN 64000-54-0]



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 3,4-dihidroxibenzaldehído con 2-bromopropano en DMF empleando como base el K_2CO_3 .

Compuesto intermedio 35

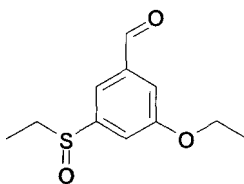
4-metoxi-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzaldehído [CAS RN 76588-84-6]



El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo a EP 0 251 294 B1 (Shionogi & Co.).

Compuesto intermedio 36

(±)-3-etanosulfinil-5-etoxi-benzaldehído



ES 2 317 510 T3

Paso 1

2-(3,5-dibromo-fenil)-[1,3]dioxolano

5 Se calienta a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 1 h una suspensión de 3,5-dibromo-benzaldehído (20,0 g, 75,8 mmole, 1,0 equiv.; [CAS RN 56990-02-4]), etano-1,2-diol (12,7 ml, 14,1 g, 227,3 mmole, 3,0 equiv.) y ácido p-tolueno-sulfónico monohidratado (0,29 g, 1,52 mmole, 0,02 equiv.) en tolueno (50 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 200 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de carbonato sódico (4 x 50 ml) y se secan con MgSO₄. Por eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida se obtienen 23,3 g (100%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 4,00-4,12 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 7,55-7,56 (m, 2H), 7,65-7,66 (m, 1H). EM (EI): 306,8 [M]⁺.

Paso 2

3-bromo-5-[1,3]dioxolan-2-il-fenol

15 A una solución de 2-(3,5-dibromo-fenil)-[1,3]dioxolano (20,25 g, 65,75 mmole, 1,0 equiv.) en THF anhidro (200 ml) se le añade el n-BuLi (45,2 ml, 72,33 mmole, 1,1 equiv., solución 1,6 M en hexano) a -78°C en atmósfera de Ar. Después de agitar la mezcla reaccionante durante 30 min, se le añade rápidamente el borato de trimetilo (7,33 ml, 6,83 g, 65,75 mmole, 1,0 equiv.) y se deja que la mezcla reaccionante regrese a 0°C durante un período de tiempo de 4 h. Se le añade lentamente una solución de ácido acético conc. (5,64 ml, 5,92 g, 98,63 mmole, 1,5 equiv.) y después una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (6,3 ml, 7,03 g, 72,33 mmole, 1,1 equiv.) y se mantiene la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Después de agitar la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h más, se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo (16,1 g). EM (EI): 245,0 [M]⁺.

Paso 3

2-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-[1,3]dioxolano

30 A una solución de 3-bromo-5-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (0,53 g, 2,16 mmole, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) se le añaden el K₂CO₃ (0,33 g, 2,38 mmole, 1,1 equiv.) e yoduro de etilo (0,19 ml, 0,37 g, 2,38 mmole, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. en atmósfera de Ar durante 18 h. Se separa el K₂CO₃ por filtración, se extrae el líquido filtrado con ciclohexano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 50 ml) y se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (6:1), de este modo se obtienen 0,42 g (72%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,01-4,10 (m, 6H), 5,75 (s, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H). EM (EI): 273,0 [M]⁺.

Paso 4

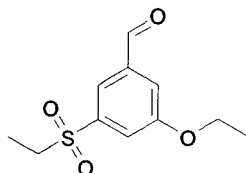
45 A una solución de etil-mercaptano (0,91 g, 14,65 mmole, 2,0 equiv.) en DMF (50 ml) se le añade hidruro sódico (0,64 g, 14,65 mmole, 2,0 equiv.; polvo de buena fluidez al 55%, humedecido con aceite) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. en atmósfera de Ar durante 15 min. A la mezcla reaccionante se le añade el 2-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-[1,3]dioxolano (2,0 g, 7,32 mmole, 1,0 equiv.), se agita a t.a. durante 30 min y después se calienta a 120°C mediante irradiación de microondas durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 1,36 g (73%) del 2-(3-etoxi-5-etilsulfanil-fenil)-[1,3]dioxolano. Se disuelve el producto (1,36 g, 5,35 mmole, 1,0 equiv.) en ácido acético conc. (20 ml) y se le añade una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (0,70 ml, 0,78 g, 8,02 mmole, 1,5 equiv.). Después de agitar la solución a t.a. durante 3 h se neutraliza la mezcla reaccionante por adición de una solución 1 M de NaOH, se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente orgánico por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1 + 1% metanol), de este modo se obtienen 0,55 g (46%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,23 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,82 (h, J = 7,4 Hz, 1H), 3,02 (h, J = 7,4 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 10,03 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 5,61, 14,43, 50,00, 64,33, 115,71, 116,46, 117,24, 138,21, 146,48, 160,15, 190,66. EM (ISP) = 227,1 [M+H]⁺.

65

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 37

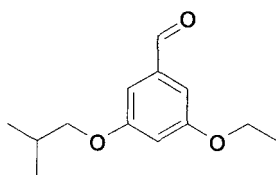
3-etanosulfonyl-5-etoxi-benzaldehído



A una solución del ($\pm$)-3-etanosulfinil-5-etoxi-benzaldehído (0,39 g, 1,72 mmoles, 1,0 equiv.) en ácido acético conc. (10 ml) se le añade una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (0,60 ml, 0,67 g, 6,89 mmoles, 4,0 equiv.). Después de agitar la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h se ajusta el pH a 10 por adición de una solución 1 M de NaOH, se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO_4 . Se elimina el disolvente orgánico por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 0,09 g (22%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,31 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,17 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,94-7,95 (m, 1H), 10,04 (s, 1H). RMN- ^{13}C δ = (75 MHz, CDCl_3), 11,46, 18,59, 54,59, 68,89, 122,74, 123,94, 125,68, 142,60, 145,26, 164,29, 194,24. EM (ISP) = 243,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 38

3-etoxi-5-isobutoxi-benzaldehído



Paso 1

(3-etoxi-5-isobutoxi-fenil)-metanol

A una solución de 3-etoxi-5-hidroxi-metil-fenol (0,3 g, 1,78 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito para el compuesto intermedio 41 [3-etoxi-5-(3-hidroxi-2-2-dimetilpropoxi)-benzaldehído]) en DMF (2 ml) se le añade el carbonato de cesio (2,32 g, 7,14 mmoles, 4,0 equiv.), yoduro potásico (0,59 g, 3,57 mmoles, 2,0 equiv.) y 1-bromo-2-metil-propano (0,58 ml, 0,73 g, 5,35 mmoles, 3,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C en atmósfera de Ar durante 24 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava el material sólido con DMF y se concentra el líquido filtrado orgánico por evaporación a sequedad a presión reducida. Se suspende la mezcla reaccionante en bruto en agua (20 ml), se extrae con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de cloruro sódico (1 x 20 ml) y se secan con Na_2SO_4 , obteniéndose 0,30 g (75%) del compuesto epigrafiado en una pureza suficiente para el siguiente paso de reacción. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,07 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,61 (ancha s, 2H), 6,37-6,39 (m, 1H), 6,49-6,51 (m, 2H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ = 14,84, 19,26, 28,31, 63,56, 65,49, 74,62, 100,76, 105,14, 105,32, 143,29, 160,41, 160,78. EM (ISP) = 225,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

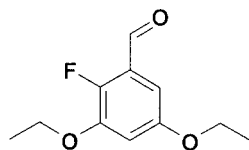
Paso 2

A una solución de (3-etoxi-5-isobutoxi-fenil)-metanol (0,28 g, 1,25 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (20 ml) se le añade el MnO_2 activado (1,09 g, 12,48 mmoles, 10,0 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h, se filtra a través de Hyflo Super Cel y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 0,28 g (rendimiento: 99%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 223,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 39

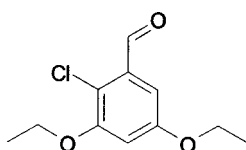
3,5-dietoxi-2-flúor-benzaldehído [CAS RN 277324-2₁₋₇]



El compuesto epigrafiado se obtiene del modo descrito en WO 00/035 858 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Compuesto intermedio 40

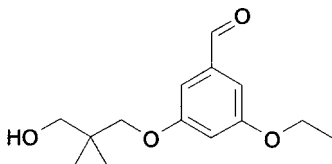
2-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído



El compuesto epigrafiado se obtiene de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2 (4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído) por reacción de 2-cloro-3,5-dihidroxi benzaldehído con yodoetano en DMF empleando como base el K₂CO₃. EM (ISP) = 229,3 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 41

3-etoxi-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-benzaldehído



Paso 1

3-etoxi-5-hidroximetil-fenol

A una solución de 5-hidroximetil-benceno-1,3-diol (0,5 g, 3,57 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (5 ml) se le añade el K₂CO₃ (0,99 g, 7,14 mmoles, 2,0 equiv.) e yoduro de etilo (0,29 ml, 0,43 g, 3,93 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C en atmósfera de Ar durante 4 h. Se separa el K₂CO₃ por filtración, se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de cloruro sódico (1 x 50 ml) y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo (4:1 → 2:1), de este modo se obtienen 0,25 g (42%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (250 MHz, CDCl₃), δ = 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,91 (ancha s, 1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 6,43 (ancha s, 1H), 6,49 (ancha s, 1H). EM (EI): 168,0 [M]⁺.

Paso 2

3-(3-etoxi-5-hidroximetil-fenoxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol

A una solución de 3-etoxi-5-hidroximetil-fenol (0,3 g, 1,78 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) se le añade el carbonato de cesio (2,32 g, 7,14 mmoles, 4,0 equiv.), yoduro potásico (0,59 g, 3,57 mmoles, 2,0 equiv.) y 3-bromo-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,66 ml, 0,89 g, 5,35 mmoles, 3,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C en atmósfera de Ar durante 24 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava el material sólido con DMF y se concentra el líquido filtrado orgánico por evaporación a sequedad a presión reducida. Se suspende la mezcla reaccionante en bruto en agua (20 ml), se extrae con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de cloruro sódico (1 x 20 ml) y se secan con Na₂SO₄, obteniéndose 0,15 g (33%) del compuesto epigrafiado en una pureza suficiente para el siguiente paso de reacción. EM (ISP) = 255,2 [M+H]⁺.

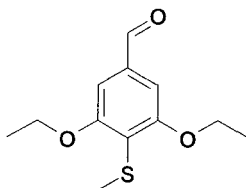
ES 2 317 510 T3

Paso 3

A una solución de 3-(3-etoxi-5-hidroximetil-fenoxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,15 g, 0,59 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se le añade el MnO_2 activado (0,51 g, 5,90 mmoles, 10,0 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h, se filtra a través de Hyflo Super Cel y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 0,14 g (rendimiento: 95%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 42

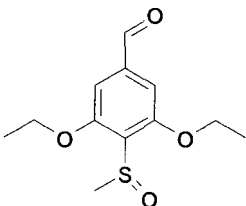
3,5-dietoxi-4-metilsulfanil-benzaldehído



A una suspensión de hidruro sódico (2,62 g, 60,0 mmoles, 2,0 equiv.; polvo de buena fluidez al 55% humedecido con aceite) en DMF (50 ml) en atmósfera de Ar se le añade con cuidado el metanotiol (2,88 g, 60,0 mmoles, 2,0 equiv.). Después de 15 min se añade una solución de 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (8,2 g, 30,0 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido con arreglo al método de S. P. Dudek, H. D. Sikes, C. E. D. Chidsey, J. Am Chem. Soc. 123, 8033-8038, 2001) en DMF (30 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se acidifica la mezcla a pH 2 por adición de una solución 1 M de HCl y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 6,9 g (96%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,50 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,02 (s, 2H), 9,88 (s, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ = 14,66, 17,50, 64,88, 105,71, 122,00, 135,90, 159,54, 191,31. EM (ISP) = 240,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 43

(±)-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído

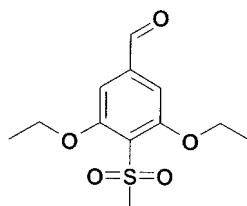


A una solución de 3,5-dietoxi-4-metilsulfanil-benzaldehído (0,28 g, 1,16 mmoles, 1,0 equiv.) en ácido acético conc. (5 ml) se le añade una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (0,13 ml, 0,15 g, 1,50 mmoles, 1,3 equiv.). Después de agitar la solución a t.a. durante 2 h se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO_4 . Se elimina el disolvente orgánico por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (1% metanol), de este modo se obtienen 0,25 g (84%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,11 (s, 3H), 4,15-4,26 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 9,93 (s, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ = 14,50, 37,62, 65,34, 106,10, 125,13, 139,95, 159,53, 191,07. EM (ISP) = 257,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 44

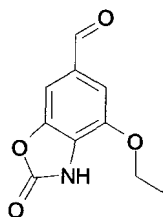
3,5-dietoxi-4-metilsulfonyl-benzaldehído



A una solución de (±)-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído (0,60 g, 2,34 mmoles, 1,0 equiv.) en ácido acético conc. (10 ml) se le añade una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (0,41 ml, 0,46 g, 4,68 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la solución a 40°C durante 2 h. Periódicamente, cada 2 horas, se añaden otros 2,0 equivalentes de peróxido de hidrógeno a la mezcla reaccionante para completar la reacción. Después de 6 h se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente orgánico por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 0,27 g (42%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,34 (s, 3H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,10 (s, 2H), 9,95 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,39, 46,59, 66,02, 106,62, 123,29, 140,08, 158,91, 190,95. EM (ISP) = 273,0 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 45

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



Paso 1

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

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

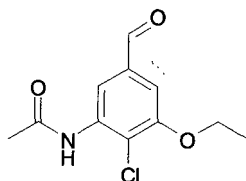
Paso 2

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

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 46

N-(2-cloro-3-etoxi-5-formil-fenil)-acetamida



Paso 1

Ácido 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico

Se trata una solución de nitrato de plata (45,0 g, 265,0 mmoles, 1,0 equiv.) en agua (230 ml) con NaOH (10,6 g, 265 mmoles, 1,0 equiv.) y se agita a t.a. durante 20 min. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua (3 x 200 ml) y se suspende directamente en agua (260 ml). A esta suspensión se le añaden el 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (20,0 g, 120,4 mmoles, 0,45 equiv.) y NaOH (26,5 g, 662,5 mmoles, 2,5 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se acidifica a pH 2 por adición de ácido sulfúrico y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ácido acético (97:2:1), de este modo se obtienen 5,8 g (27%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,67 (ancha s, 1H), 12,42 (ancha s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 14,52, 63,93, 114,09, 115,11, 121,68, 123,49, 146,29, 151,32, 167,22. EM (ISN): 181,0 [M-H]⁻.

Paso 2

3-etoxi-4-hidroxi-benzoato de metilo

Se satura una solución de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico (5,5 g, 30,19 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (300 ml) con gas HCl anhidro y se mantiene en reflujo durante una noche. Por evaporación del disolvente y purificación del producto de reacción en bruto a través de un cartucho corto de gel de sílice eluyendo con diclorometano se obtienen 5,4 g (91%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,9 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,69, 51,85, 64,74, 112,67, 114,05, 122,21, 124,05, 145,46, 150,20, 166,88. EM (ISN): 195,0 [M-H]⁻.

Paso 3

3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo

A una solución de 3-etoxi-4-hidroxi-benzoato de metilo (5,3 g, 27,0 mmoles, 1,0 equiv.) en éter de dietilo (60 ml) se le añade por goteo ácido nítrico del 65% (3,71 ml, 5,24 g, 54,0 mmoles, 2,0 equiv.) durante un período de 30 min. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h. El producto de reacción precipita en la solución, se filtra, se lava con éter de dietilo frío (3 x 20 ml) y se seca, obteniéndose 4,61 g (%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,56, 52,59, 65,77, 118,37, 118,54, 121,36, 133,59, 149,44, 149,83, 165,09. EM (ISN): 240,1 [M-H]⁻.

Paso 4

4-cloro-3-etoxi-5-nitro-benzoato de metilo

A una solución de 3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo (2,0 g, 8,29 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (100 ml) se le añade lentamente a -25°C y en atmósfera de Ar el cloruro de oxalilo (1,40 ml, 2,11 g, 16,58 mmoles, 2,0 equiv.) durante un período de 30 min. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se lava el precipitado amarillo con cold diclorometano (3 x 20 ml), se filtra y se seca, obteniéndose 1,97 g (86%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,47, 52,91, 66,17, 115,93, 117,25, 120,95, 129,82, 149,61, 156,03, 164,56. EM (ISP) = 276,9 [M+NH₄]⁺.

ES 2 317 510 T3

Paso 5

3-amino-4-cloro-5-etoxi-benzoato de metilo

5 A una solución de 4-cloro-3-etoxi-5-nitro-benzoato de metilo (1,0 g, 3,85 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) se le añade por goteo y con agitación a 0°C una solución de cloruro de estaño (2,92 g, 15,41 mmoles, 4,0 equiv.) en HCl del 37% (7,5 ml). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto por recristalización en diclorometano, obteniéndose 0,88 g (100%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,57 (ancha s, 2H), 6,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 14,51, 52,09, 64,31, 100,87, 108,93, 110,33, 128,52, 145,93, 154,51, 166,10. EM (ISP) = 230,0 [M+H]⁺.

Paso 6

3-acetilamino-4-cloro-5-etoxi-benzoato de metilo

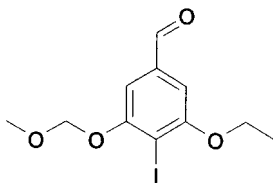
20 A una solución de 3-acetilamino-4-cloro-5-etoxi-benzoato de metilo (3,5 g, 15,24 mmoles, 1,0 equiv.) y diisopropiltilamina (3,74 ml, 4,14 g, 32,00 mmoles, 2,1 equiv.) en DMF anhidra (20 ml) se le añade cloruro de acetilo (1,19 ml, 1,32 g, 16,76 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h. A la mezcla reaccionante en bruto se le añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml), se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Por purificación del material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1 → 2:1) se obtienen 2,4 g (58%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,63 (ancha s, 1H). EM (ISP) = 272,0 [M+H]⁺.

Paso 7

30 A una solución de 3-amino-4-cloro-5-etoxi-benzoato de metilo (1,8 g, 6,63 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (50 ml) se le añade el hidruro de litio y aluminio (0,50 g, 13,25 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto, se extrae el líquido filtrado con éter de dietilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 1,58 g (100%) del alcohol bencílico. Se disuelve el producto de reacción en bruto (0,13 g, 0,53 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) y se le añade el MnO₂ activado (0,46 g, 5,34 mmoles, 10,0 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 1 h, se filtra la mezcla reaccionante y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. Se añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml), se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Por purificación del material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (2:1) se obtienen 0,058 g (45%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (ancha s, 1H), 8,56 (ancha s, 1H), 9,94 (ancha s, 1H). EM (ISP) = 242,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 47

3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-benzaldehído [CAS RN 338451-02-8]

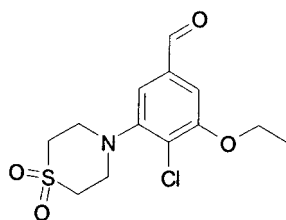


60 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en WO 01/032 633 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 48

4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-benzaldehído



Paso 1

Ácido 4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-benzoico

Se calienta a 140°C durante una noche una mezcla de 3-amino-4-cloro-5-etoxi-benzoato de metilo (1,0 g, 4,35 mmoles, 1,0 equiv.) y divinilsulfona (0,44 ml, 0,51 g, 4,35 mmoles, 1,0 equiv.) en ácido fosfórico del 85% (25 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1 + 1% de ácido acético), obteniéndose 0,18 g (12%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,25-3,29 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H). EM (ISN): 332,1 [M-H]⁻.

Paso 2

[4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-fenil]-metanol

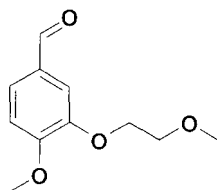
A una solución del ácido 4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-benzoico (0,17 g, 0,51 mmoles, 1,0 equiv.) se le añade borano (1,02 ml, 1,02 mmoles, 2,0 equiv.; solución 1 M en THF) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche. Se interrumpe la reacción por adición de unas pocas gotas de metanol, se añade acetato de etilo (50 ml) y se lava la fase orgánica con una solución 1 M de NaOH (3 x 20 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se utiliza el material en bruto para el paso siguiente sin más purificación. Rendimiento: 0,089 g (58%). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,13-3,16 (m, 4H), 3,42-3,45 (m, 4H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,64 (ancha s, 1H), 6,67 (ancha s, 1H).

Paso 3

A una solución de [4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-fenil]-metanol (0,089 g, 0,28 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se le añade MnO₂ activado (0,242 g, 2,78 mmoles, 10,0 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 4 h se filtra la mezcla reaccionante y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose 0,084 g (95%) del compuesto epigrafiado en una calidad suficiente para el paso de la alquilación reductora. EM (ISP) = 318,0 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 49

4-metoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-benzaldehído [CAS RN 116168-89-9]

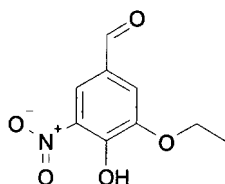


El compuesto epigrafiado se obtiene del modo descrito en D. H. Boschelli, D. Powell, J. M. Golas, F. Boschelli, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 2977-2980, 2003.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio 50

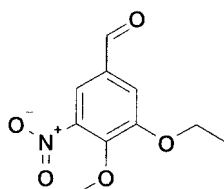
3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído [CAS RN 178686-24-3]



El compuesto epigrafiado se obtiene del modo descrito en WO 96/09274 A1 (Orion Corporation).

Compuesto intermedio 51

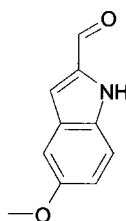
3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-benzaldehído



A una solución de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (6,0 g, 33,3 mmoles, 1,0 equiv.) en éter de dietilo (50 ml) se le añade por goteo a t.a. el ácido nítrico del 65% (4,12 ml, 5,81 g, 59,9 mmoles, 1,8 equiv.) durante un período de 30 min. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h. El producto de la reacción precipita, se filtra, se lava con éter de dietilo frío (3 x 20 ml) y se seca, obteniéndose 5,85 g (78%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,40 (s, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ = 14,34, 56,68, 65,35, 107,31, 110,48, 125,52, 143,56, 152,54, 152,70, 187,60. EM (ISP) = 225,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 52

5-metoxi-1H-indol-2-carbaldehído [CAS RN 21778-81-4]



El compuesto epigrafiado se obtiene del modo descrito en P. León, C. Garbay-Jaureguiberry, M. C. Barsi, J. B. Le Pecq, B. P. Roques, J. Med. Chem. 30, 2074-2080, 1987.

Ejemplos de 2 a 36

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 3 se sintetizan otros derivados de benzotiazol a partir de la benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A), dibromhidrato de la (6-clorobenzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piperidin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y el correspondiente benzaldehído que se indica en la tabla 1. Las piperidinas desprotegidas se emplean ya sea en forma de amina libre, ya sea en forma de la correspondiente sal dibromhidrato. Los resultados se recogen en la tabla 1 y abarcan del ejemplo 2 al ejemplo 36.

ES 2 317 510 T3

TABLA 1

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
2	433,57	benzotiazol-2-il-[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 1,4-dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído (compuesto intermedio 1)	434,4
3	369,49	4-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxifenol	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 4-hidrox-3-metoxibenzaldehído (producto comercial)	370,2
4	383,51	benzotiazol-2-il-[1-(3,4-dimetoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (producto comercial)	384,2
5	383,51	4-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxifenol	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	384,2
6	397,54	benzotiazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (producto comercial)	398,3
7	425,59	benzotiazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (producto comercial)	426,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
8	411,57	benzotiazol-2-il-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	412,2
9	415,53	benzotiazol-2-il-[1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	416,2
10	383,51	benzotiazol-2-il-[1-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3,5-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	384,2
11	383,51	benzotiazol-2-il-[1-(2,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 2,4-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	384,2
12	369,49	2-[4-(benzotiazol-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-6-metoxi-fenol	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 2-hidrox-3-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	370,2
13	413,54	benzotiazol-2-il-[1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	414,2
14	489,64	benzotiazol-2-il-[1-(2-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 2-benciloxi-4,5-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	490,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
15	476,64	benzotiazol-2-il-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	477,2
16	376,53	benzotiazol-2-il-[1-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (producto comercial)	396,2
17	462,62	3-[4-(benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-indol-1-carboxilato de tert-butilo	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 3-formil-indol-1-carboxilato de tert-butilo (producto comercial)	463,2
18	389,53	benzotiazol-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio A) y 2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído (producto comercial)	390,3
19	468,02	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(1,4-dietoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 1,4-dietoxi-naftaleno-2-carbaldehído (compuesto intermedio 1)	467,5
20	417,96	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 3,4-dietoxi-benzaldehído (producto comercial)	417,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
21	415,99	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	415,5
22	436,41	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	438,2
23	417,96	4-[4-(6-cloro-benzotiazol-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etoxi-fenol	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	419,5
24	431,99	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (producto comercial)	433,5
25	449,98	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxibenzaldehído (compuesto intermedio 3)	451,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
26	435,95	4-[4-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-fluor-fenol	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehído (compuesto intermedio 7)	437,5
27	423,97	(6-cloro-benzotiazol-2-il)-[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio B) y 2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído (producto comercial)	425,5
28	418,56	[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]-piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 2-etoxi-naftaleno-1-carbaldehído (producto comercial)	419,3
29	434,56	[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 1,4-dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído (compuesto intermedio 1)	435,3
30	402,95	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	403,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
31	398,53	[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	399,2
32	412,56	[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	413,3
33	416,52	{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	417,2
34	426,58	[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 8)	427,3
35	442,58	2-{2-isopropoxi-5-[4-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-fenoxi}-etanol	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 3-(2-hidroxi-etoxi)-4-isopropoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 9)	443,3

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
36	384,50	[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-piperidin-4-il]- tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo- [5,4-b]piridin-2-il-amina (compuesto intermedio C) y 2,5-dimetoxi-benzalde- hído (producto comercial)	385,2

Ejemplo 37

Benzooxazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina

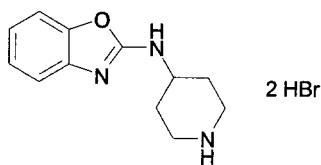
Paso 1

4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Se agita a t.a. una mezcla de 2-cloro-benzooxazol (8,00 g, 52,1 mmoles, 1,0 equiv.) y 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (10,78 g, 62,5 mmoles, 1,2 equiv.) en DMF anhidra (50 ml). Durante una noche se forma un precipitado, que se filtra, se reduce el volumen del líquido filtrado y se recoge el residuo en acetato de etilo (10 ml). Por precipitación de esta solución en hexano se obtiene una cantidad adicional del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. Rendimiento combinado: 6,8 g (45%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,52 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 2H), 3,09 (ancha t, 2H), 3,81-3,95 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,64 (ancha d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ = 14,93, 32,53, 42,85, 50,66, 61,72, 109,00, 116,62, 121,24, 124,24, 143,10, 148,66, 155,72, 161,32. EM (ISP) = 290,0 [M+H]⁺.

Paso 2

Dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D)



Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 (benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin purificación, suponiendo una conversión del 100% y la formación de la sal dibromhidrato. EM (ESI): 218,3 [M+H]⁺.

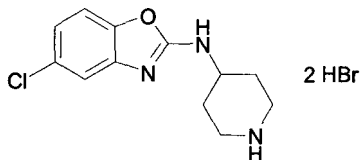
Paso 3

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 3 (benzotiazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina y 2-etoxi-naftaleno-1-carbaldehído empleando condiciones idénticas. Rendimiento aislado después de la purificación por HPLC preparativa: 20,8 mg (52%). EM (ESI): 402,1 [M+H]⁺.

Síntesis de compuestos intermedios benzooxazol E y F empleados en la tabla 2

Compuesto intermedio E

5 Dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina



Paso 1

4-(5-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

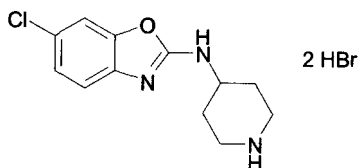
Se calienta a 200°C por irradiación de microondas durante 20 min una mezcla de 5-cloro-benzooxazol-2-tiol (4,00 g, 21,5 mmole, 1,0 equiv.; producto comercial de Aldrich) y 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (4,9 g, 28,0 mmole, 1,3 equiv.) en DMAc anhídrido (5 ml). A la mezcla reaccionante en bruto se le añade una solución conc. de cloruro sódico (100 ml), se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Por purificación del material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1 → 1:1) se obtienen 2,7 g (39%) del compuesto epigrafiado. RMN-¹H (400 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,98 (ancha s, 2H), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, DMSO), δ = 14,53, 31,11, 42,07, 49,60, 60,63, 109,45, 115,10, 119,65, 127,78, 144,86, 146,71, 154,56, 162,50. EM (ISP) = 324,1 [M+H]⁺.

Paso 2

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 (benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(5-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin purificación, suponiendo una conversión del 100% y la formación de la sal dibromhidrato. EM (ISP) = 251,9 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio F

40 Dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina



Paso 1

4-(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio E/paso 1 (4-(5-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-cloro-benzooxazol-2-tiol (producto comercial) y se purifica empleando condiciones idénticas. Rendimiento: 54%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO), δ = 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38-1,43 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,3 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H). RMN-¹³C (75 MHz, DMSO), δ = 13,27, 29,81, 40,80, 48,34, 59,35, 107,89, 114,73, 122,35, 122,64, 141,09, 146,94, 153,31, 160,70. EM (ISP) = 324,0 [M+H]⁺.

Paso 2

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 (benzotiazol-2-il-piperidin-4-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin purificación, suponiendo una conversión del 100% y la formación de la sal dibromhidrato. EM (ESI): 252,3 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Ejemplos de 38 a 94

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 37/paso 3 se han sintetizado otros derivados de benzooxazol a partir del dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D),
 5 dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y el correspondiente benzaldehído que se indica en la tabla 2. Las piperidinas desprotegidas se emplean ya se en forma de amina libre, ya sea en forma de la correspondiente sal bromhidrato. Los resultados se recogen en la tabla 2 y abarcan del ejemplo 38 al ejemplo 94.

TABLA 2

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
38	417,51	benzooxazol-2-il-[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 1,4-dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído (compuesto intermedio 1)	418,2
39	367,45	benzooxazol-2-il-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3,4-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	368,1
40	365,47	benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	366,2
41	385,89	benzooxazol-2-il-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	386,3
42	369,44	benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	370,2
43	419,45	benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-trifluorometil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	420,4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
44	367,45	4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (producto comercial)	368,1
45	381,47	benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	382,1
46	395,50	benzooxazol-2-il-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3,4-dietoxi-benzaldehído (producto comercial)	396,3
47	409,53	benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (producto comercial)	410,2
48	407,51	benzooxazol-2-il-[1-(4-ciclopropoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 4-ciclopropoxi-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 12)	408,2
49	437,58	benzooxazol-2-il-[1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 13)	438,3

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
50	435,57	benzooxazol-2-il-{1-[3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 14)	436,3
51	421,54	benzooxazol-2-il-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	422,6
52	393,48	[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2-il-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 15)	394,2
53	395,50	benzooxazol-2-il-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	396,2
54	399,46	benzooxazol-2-il-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	400,0
55	409,53	benzooxazol-2-il-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-butoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 16)	410,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
56	409,53	benzooxazol-2-il-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 8)	410,2
57	385,44	4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-fluor-fenol	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehído (compuesto intermedio 7)	386,2
58	429,49	2-{4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-fluor-fenoxi}-etanol	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzalaldehído (compuesto intermedio 17)	430,2
59	397,47	benzooxazol-2-il-[1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3,4-trimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	398,1
60	397,47	benzooxazol-2-il-[1-(2,4,5-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	398,1
61	473,57	benzooxazol-2-il-[1-(2-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 2-benciloxi-4,5-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	474,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
62	397,47	benzooxazol-2-il-[1-(2,3,4-trimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 2,3,4-trimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	398,1
63	433,55	benzooxazol-2-il-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (compuesto intermedio 18)	434,2
64	449,47	benzooxazol-2-il-[1-[3-etoxi-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 19)	450,6
65	451,56	benzooxazol-2-il-[1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 20)	452,2
66	413,49	benzooxazol-2-il-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	414,2
67	467,56	4-[4-(benzooxazol-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-benzoato de etilo	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 2,6-dietoxi-4-formil-benzoato de etilo (compuesto intermedio 22)	468,20

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
68	410,52	[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2-il-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 23)	411,20
69	452,55	N-{4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y N-(2,6-dietoxi-4-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 24)	453,1
70	492,36	[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2-il-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzaldehído (compuesto intermedio 25)	493,10
71	534,39	N-{5-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3-etoxi-2-yodo-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y N-(3-etoxi-5-formil-2-yodo-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 26)	533,40
72	390,48	benzooxazol-2-il-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 27)	391,50
73	382,46	benzooxazol-2-il-[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 5-etoxi-6-metoxi-piridina-3-carbaldehído (compuesto intermedio 28)	383,40

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
74	380,49	benzooxazol-2-il-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 29)	381,1
75	373,46	benzooxazol-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído (producto comercial)	374,1
76	399,92	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	402,3
77	420,34	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	422,3
78	401,89	4-[4-(5-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (producto comercial)	402,3
79	415,92	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	416,4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
80	429,95	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	430,4
81	433,91	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	434,4
82	429,95	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	430,4
83	447,94	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	448,4
84	495,02	(5-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio E) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	497,4
85	401,89	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3,4-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	402,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
86	399,92	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	402,2
87	420,34	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	422,2
88	401,89	4-[4-(6-cloro-benzooxazol-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etoxi-fenol	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	402,2
89	429,95	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	430,3
90	433,91	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	434,2
91	443,97	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 8)	444,3

n°	PM	Nombre	materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
92	429,95	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	432,2
93	447,94	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	448,30
94	495,02	(6-cloro-benzooxazol-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio F) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	497,3

Ejemplo 95

Amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico

Paso 1

Amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico

A una solución de 3-amino-4-hidroxi-bencenosulfonamida (5,00 g, 26,6 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (250 ml) se le añade lentamente el tiofosgeno (3,67 g, 2,43 ml, 31,9 mmoles, 1,2 equiv.) mediante una bomba con jeringuilla durante un período de tiempo de 1 h. Después de agitar a t.a. durante 4 h se destruye el exceso de tiofosgeno con la adición de una solución conc. de cloruro amónico (100 ml) y se elimina la mayor parte del disolvente por evaporación a presión reducida. Se extrae el residuo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 6,1 g (92%) de producto en bruto, que se utiliza para el siguiente paso de reacción sin más purificación. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 7,51 (ancha s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 14,21 (ancha s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 106,29, 108,47, 120,06, 129,91, 139,54, 148,16, 179,38. EM (ISP) = 230,9 [M+H]⁺.

Paso 2

Amida del ácido 2-metilsulfanil-benzooxazol-5-sulfónico

A una solución de la amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico (17,0 g, 73,8 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (200 ml) se le añade el K₂CO₃ anhidro (51,0 g, 369,1 mmoles, 5,0 equiv.) y yoduro de metilo (16,1 ml, 36,7 g, 258,4 mmoles, 3,5 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 3 h se separa el K₂CO₃ por filtración y se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a presión reducida. Se lava el residuo con acetato de etilo (50 ml), obteniéndose 17,4 g (97%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 2,80 (s, 3H), 7,47 (ancha s, 2H), 7,83 (s, 2H), 8,07 (s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 14,28, 110,47, 115,71, 122,04, 140,99, 141,37, 152,92, 167,84. EM (ISP) = 244,9 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

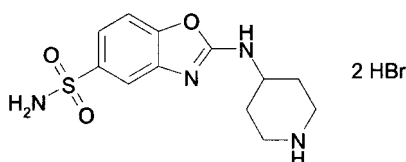
Paso 3

4-(5-sulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Se calienta a 190°C por irradiación de microondas durante 1 h una mezcla de la amida del ácido 2-metilsulfanil-benzooxazol-5-sulfónico (5,00 g, 20,5 mmoles, 1,0 equiv.) y 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (3,53 g, 20,5 mmoles, 1,0 equiv.) en acetonitrilo anhidro (25 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto por evaporación a presión reducida, se filtra la fase orgánica a través de gel de sílice con acetato de etilo y se purifica por HPLC preparativa a través de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua, de este modo se obtienen 1,72 g (23%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,26 (ancha s, 2H), 7,49 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 14,56, 31,10, 42,05, 49,60, 60,65, 108,39, 112,71, 118,35, 140,08, 143,52, 149,76, 154,59, 162,67. EM (ISP) = 368,9 [M+H] $^{+}$.

Paso 4

Dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G)



Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(5-sulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ISP) = 297,0 [M+H] $^{+}$.

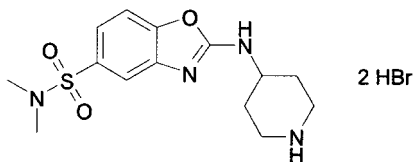
Paso 5

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 3 (benzotiazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído empleando condiciones idénticas. Rendimiento aislado después de la purificación por HPLC preparativa: 3,1 mg (7%). EM (ISP) = 443,6 [M+H] $^{+}$.

Síntesis de los compuestos intermedios de benzooxazol y oxazolopiridina de H a N empleados en la tabla 3

Compuesto intermedio H

Dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico



Paso 1

Dimetilamida del ácido 2-metilsulfanil-benzooxazol-5-sulfónico

A una solución de la amida del ácido 2-metilsulfanil-benzooxazol-5-sulfónico (0,43 g, 1,76 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (20 ml) se le añade lentamente el hidruro sódico (0,23 g, 5,28 mmoles, 3,0 equiv.; polvo de buena fluidez al 55%, humedecido con aceite). Una vez ha cesado el desprendimiento de hidrógeno se añade el yoduro de metilo (0,27 ml, 0,63 g, 4,40 mmoles, 2,5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 0,38 g (80%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 2,62 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 7,71 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 14,33, 37,58, 110,94, 117,54, 123,86, 131,51, 141,82, 153,77, 168,21. EM (ISP) = 272,8 [M+H] $^{+}$.

ES 2 317 510 T3

Paso 2

4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

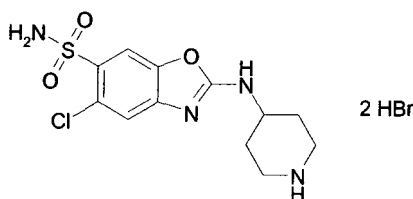
Se calienta a 100°C durante 48 h una mezcla de la dimetilamida del ácido 2-metilsulfanil-benzooxazol-5-sulfónico (1,43 g, 5,25 mmoles, 1,0 equiv.) y 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (1,36 g, 7,88 mmoles, 1,5 equiv.) en DMAc anhidra (7,5 ml). Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:1), de este modo se obtienen 1,40 g (67%) del compuesto epigrafiado. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 14,56, 31,07, 37,62, 42,05, 49,70, 60,65, 108,88, 114,22, 120,40, 130,37, 143,98, 150,67, 154,59, 162,76. EM (ISP) = 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ESI): 325,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio I

Dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico



Paso 1

Amida del ácido 5-cloro-2-mercapto-benzooxazol-6-sulfónico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 1 (amida de ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 4-amino-2-cloro-5-hidroxi-bencenosulfonamida empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 99%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 7,48 (ancha s, 1H), 7,69 (ancha s, 2H), 8,02 (ancha s, 1H), 13,7 (ancha s, 1H). EM (ISP) = 264,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2

Amida del ácido 5-cloro-2-metilsulfanil-benzooxazol-6-sulfónico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 2 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la amida del ácido 5-cloro-2-mercapto-benzooxazol-6-sulfónico empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 82%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 2,80 (s, 3H), 7,67 (ancha s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 12,84, 109,20, 118,87, 125,13, 135,17, 143,17, 147,72, 168,83. EM (ISP) = 278,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3

4-(5-cloro-6-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio H/paso 2 (4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la amida del ácido 5-cloro-2-metilsulfanil-benzooxazol-6-sulfónico empleando condiciones idénticas. Por purificación de la mezcla reaccionante en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 46%. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,91-3,95 (m,

ES 2 317 510 T3

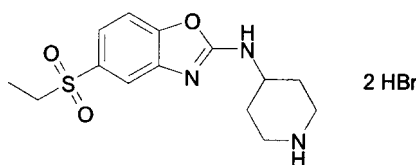
2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,46 (ancha s, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H). RMN- C^{13} (75 MHz, DMSO), δ = 13,45, 29,91, 40,92, 48,71, 59,55, 107,81, 116,01, 125,06, 131,47, 144,66, 146,47, 153,48, 162,94. EM (ISP) = 405,1 [M+H]⁺.

Paso 4

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(5-cloro-6-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ISP) = 331,0 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio J

Dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina



Paso 1

5-etanosulfonil-benzooxazol-2-tiol

A una solución de 1-amino-5-etilsulfonil-2-hidroxibenceno (20,13 g, 100,0 mmoles, 1,0 equiv.) en etanol (200 ml) se le añaden el disulfuro de carbono (190,0 g, 150 ml, 2494 mmoles, 25,0 equiv.) e hidróxido potásico (6,73 g, 120 mmoles, 1,2 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente, se trata el residuo con ácido clorhídrico 1 M, se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml), se reúnen las fracciones orgánicas y se secan con $MgSO_4$. Por evaporación del disolvente orgánica se obtiene el producto en bruto, que se recrystaliza en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento. EM (ISN): 242,4 [M-H]⁻.

Paso 2

Amida del ácido 5-cloro-2-metilsulfanil-benzooxazol-6-sulfónico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 2 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-etanosulfonil-benzooxazol-2-tiol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 95%. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,28 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,15 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H). RMN- C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$), δ = 5,24, 12,33, 48,72, 108,16, 116,80, 121,93, 132,83, 140,36, 152,69, 166,71. EM (ISP) = 257,9 [M+H]⁺.

Paso 3

4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio H/paso 2 (4-(5-dimetilsulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la amida del ácido 5-cloro-2-metilsulfanil-benzooxazol-6-sulfónico empleando condiciones idénticas. Por purificación de la mezcla reaccionante en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:1 $\rightarrow$ 10:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93%. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO), δ = 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41-1,45 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,27 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,88-3,98 (m, 3H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H). RMN- C^{13} (75 MHz, DMSO), δ = 6,98, 14,31, 30,36, 41,79, 49,30, 49,44, 60,41, 108,72, 114,25, 120,42, 133,88, 143,81, 150,90, 154,35, 162,61. EM (ISP) = 382,1 [M+H]⁺.

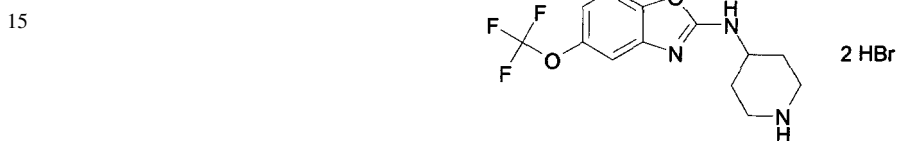
ES 2 317 510 T3

Paso 4

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ISP) = 382,1 [M+H]⁺.

10 Compuesto intermedio K

Dibromhidrato de la piperidin-4-il-(5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-il)-amina



Paso 1

5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-tiol

25 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 1 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 2-amino-4-trifluormetoxi-fenol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 58%. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 7,27 (ancha d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 14,2 (ancha s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 104,40, 111,19, 116,92, 120,37 (q, J = 254,3 Hz), 132,65, 145,55, 147,03, 181,59. RMN-F¹⁹ (282 MHz, DMSO), δ = -57,50. EM (ISN): 234,1 [M-H]⁻.

Paso 2

35 *2-metilsulfanil-5-trifluormetoxi-benzooxazol*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 2 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-tiol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 69%. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 2,78 (s, 3H), 7,33 (ancha dd, J = 8,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (ancha d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 14,22, 110,97, 111,36, 117,32, 120,12 (q, J = 254,3 Hz), 142,28, 145,10, 149,97, 167,93. RMN-F¹⁹ (282 MHz, DMSO), δ = -57,23. EM (ISP) = 249,9 [M+H]⁺.

45 Paso 3

4-(5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

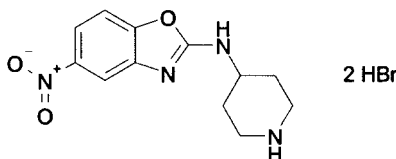
50 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 3 (4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 2-metilsulfanil-5-trifluormetoxi-benzooxazol por irradiación de microondas a 220°C en DMAc durante 30 min. Por purificación de la mezcla reaccionante en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 26%. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,36-1,48 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,95 (ancha d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (ancha s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 14,55, 31,08, 42,07, 49,63, 60,64, 108,58, 108,91, 112,82, 117,78 (q, J = 254,3 Hz), 144,53, 144,80, 146,54, 154,59, 162,95. RMN-F¹⁹ (282 MHz, DMSO), δ = -57,05. EM (ISP) = 374,0 [M+H]⁺.

60 Paso 4

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(5-trifluormetoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ESI): 302,2 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio L

Dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina



Paso 1

5-nitro-benzooxazol-2-tiol

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 1 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 2-amino-4-nitro-fenol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 90%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 13,8 (ancha s, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 105,93, 110,23, 119,94, 132,62, 144,62, 152,05, 180,97. EM (ISN): 195,1 $[\text{M-H}]^-$.

Paso 2

2-metilsulfanil-5-nitro-benzooxazol

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 2 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-nitro-benzooxazol-2-tiol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 82%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 2,81 (s, 3H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 13,35, 109,77, 112,73, 119,22, 140,84, 143,88, 154,03, 168,32. EM (ISP) = 210,8 $[\text{M+H}]^+$.

Paso 3

4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio H/paso 2 (4-(5-dimetilsulfamoi-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 2-metilsulfanil-5-nitro-benzooxazol empleando condiciones idénticas. Por purificación de la mezcla reaccionante en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1 $\rightarrow$ 2:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 14,55, 31,02, 42,03, 49,76, 60,66, 108,70, 110,15, 116,82, 144,20, 144,47, 152,24, 154,59, 163,33. EM (ISP) = 335,1 $[\text{M+H}]^+$.

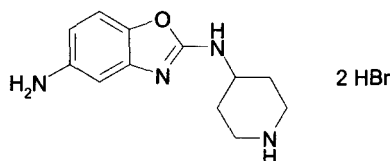
Paso 4

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ISP) = 263,0 $[\text{M+H}]^+$.

ES 2 317 510 T3

Compuesto intermedio M

Dibromhidrato de la N²-piperidin-4-il-benzooxazol-2,5-diamina



Paso 1

4-(5-amino-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

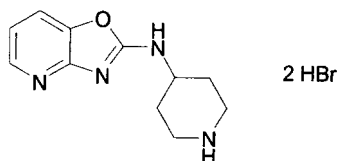
A una solución de 4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo (2,0 g, 5,98 mmoles, 1,0 equiv.; compuesto intermedio L/paso 3 (4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo)) en etanol (90 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón activado (0,2 g, 0,19 mmoles, 0,03 equiv.) y se llena el reactor de hidrógeno (3,5 bar). Después de agitar a 40°C durante 18 h, se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:1) que contiene un 5% de metanol, de este modo se obtienen 1,8 g (99%) del compuesto epigrafiado. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44-1,54 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,72 (ancha s, 1H), 3,88 (ancha s, 1H), 4,10 (ancha s, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,33 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 6,61 (ancha d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ = 14,61, 32,13, 42,29, 50,18, 61,37, 102,92, 107,98, 108,53, 142,04, 143,49, 143,80, 155,46, 162,14. EM (ISP) = 305,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(5-amino-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ESI): 233,2 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio N

Dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina



Paso 1

Oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 1 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 2-amino-piridin-3-ol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 30%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO), δ = 7,28 (dd, J = 8,1 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 5,2 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 14,5 (ancha s, 1H). RMN-¹³C (75 MHz, DMSO), δ = 117,00, 119,09, 141,62, 144,16, 147,01, 181,40. EM (ESI): 167,1 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Paso 2

2-metilsulfanil-oxazolo[4,5-b]piridina

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 2 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 79%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO), δ = 2,81 (s, 3H), 7,35 (dd, J = 8,1 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 5,0 Hz, J = 1,4 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ = 11,99, 115,60, 117,12, 141,22, 143,40, 152,78, 166,75. EM (ISP) = 167,1 [M+H] $^+$.

Paso 3

4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio H/paso 2 (4-(5-dimetilsulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 2-metilsulfanil-oxazolo[4,5-b]piridina empleando condiciones idénticas. Por purificación de la mezcla reaccionante en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:1) que contiene un 5% de metanol se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 24%. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 1H), 4,00 (ancha s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 7,8 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,88 (ancha s, 1H), 8,20 (dd, J = 5,2 Hz, J = 1,0 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ = 14,55, 31,51, 42,48, 50,44, 61,25, 114,75, 115,53, 140,94, 143,72, 155,40, 157,97, 163,53. EM (ISP) = 291,0 [M+H] $^+$.

Paso 4

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dibromhidrato. EM (ESI): 219,3 [M+H] $^+$.

Ejemplos de 96 a 240

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 5 se obtienen otros derivados de benzooxazol partiendo del dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G), dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H), dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I), dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J), dibromhidrato de la piperidin-4-il-(5-trifluorometoxi-benzooxazol-2-il)-amina (compuesto intermedio K), dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L), dibromhidrato de la N ^{2} -piperidin-4-il-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio M) y dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y del correspondiente benzaldehído que se indica en la tabla 3. Los resultados se recogen en la tabla 3 y abarcan del ejemplo 96 al ejemplo 240.

TABLA 3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] $^+$ o [M-H] $^-$ hallado
96	464, 97	amida del ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	463, 5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
97	448,52	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	449,5
98	498,52	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluor-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	497,5
99	446,53	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	445,5
100	462,52	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4,5-dihidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4,5-dihidroxibenzaldehído (compuesto intermedio 31)	463,5
101	460,55	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (producto comercial)	461,1

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
102	524,62	metanosulfonato de 2-etoxi-4-[4-(5-sulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenilo	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo (compuesto intermedio 32)	523,5
103	474,58	amida del ácido 2-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,4-dietoxi-benzaldehído (producto comercial)	475,6
104	490,58	amida del ácido 2-[1-(4,5-dietoxi-2-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4,5-dietoxi-2-hidroxi-benzaldehído (compuesto intermedio 33)	491,6
105	488,61	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (producto comercial)	489,6
106	504,61	amida del ácido 2-[1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-isopropoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-(2-hidroxi-etoxi)-4-isopropoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 9)	505,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
107	516,66	amida del ácido 2-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 13)	515,7
108	514,64	amida del ácido 2-{1-[3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 14)	515,6
109	502,63	amida del ácido 2-[1-(3,4-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,4-diisopropoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 34)	503,6
110	474,58	amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	475,6
111	478,54	amida del ácido 2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	479,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
112	514,52	amida del ácido 2-{1-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 35)	513,6
113	488,61	amida del ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 8)	487,6
114	464,52	amida del ácido 2-[1-(5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehído (compuesto intermedio 7)	463,6
115	506,64	amida del ácido (±)-2-[1-(3-etanosulfonil-5-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y (±)-3-etanosulfonil-5-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 36)	507,5
116	464,52	amida del ácido 2-[1-(3-etanosulfonil-5-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etanosulfonil-5-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 37)	523,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
117	474,58	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	[M-H] ⁻ 473,6
118	502,64	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-5-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-5-isobutoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 38)	503,6
119	492,57	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-2-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-2-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 39)	493,6
120	509,02	amida del ácido 2-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 2-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 40)	509,5
121	530,64	amida del ácido 2-[1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 20)	531,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
122	532,66	amida del ácido 2-[1-[3-etoxi-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 41)	533,6
123	492,57	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	493,4
124	520,67	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-metilsulfanil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-4-metilsulfanil-benzaldehído (compuesto intermedio 42)	521,5
125	536,67	amida del ácido (±)-2-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y (±)-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído (compuesto intermedio 43)	[M-H] ⁻ 535,6
126	552,70	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-4-metanosulfonil-benzaldehído (compuesto intermedio 44)	552,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
127	489,59	amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 23)	488,6
128	531,64	N-{2,6-dietoxi-4-[4-(5-sulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y N-(2,6-dietoxi-4-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 24)	532,5
129	539,65	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	540,6
130	512,63	amida del ácido 2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (compuesto intermedio 18)	[M-H] ⁻ 511,6
131	487,53	amida del ácido 2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 45)	488,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
132	522,02	N-{2-cloro-3-etoxi-5-[4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y N-(2-cloro-3-etoxi-5-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 46)	522,6
133	613,47	N-{3-etoxi-2-yodo-5-[4-(5-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y N-(3-etoxi-5-formil-2-yodo-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 26)	612,5
134	616,50	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 47)	617,5
135	598,14	amida del ácido 2-[1-[4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-cloro-3-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 48)	598,5
136	469,57	amida del ácido 2-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 27)	470,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
137	459,57	amida del ácido 2-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 29)	460,5
138	474,58	dimetilamida del ácido 2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3,4-dimetoxi-benzaldehído (producto comercial)	473,5
139	472,61	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	471,5
140	493,03	dimetilamida del ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	491,5
141	476,57	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	475,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
142	526,58	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	525,4
143	474,58	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	473,5
144	488,61	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (producto comercial)	489,5
145	552,67	metanosulfonato de 4-[4-(5-dimetilsulfamoyl)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxifenilo	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formilfenilo (compuesto intermedio 32)	553,5
146	516,66	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (producto comercial)	517,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
147	502,63	dimetilamida del ácido 2-[1-(4-metoxi- 3-propoxi-bencil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-5- sulfónico	dibromhidrato de la dime- tilamida del ácido 2-(pi- peridin-4-ilamino)-benzo- oxazol-5-sulfónico (com- puesto intermedio H) y 4- etoxi-3-propoxi-benzalde- hído (compuesto intermedio 2)	501,5
148	506,60	dimetilamida del ácido 2-{1-[3-(2- fluor-etoxi)-4- metoxi-bencil]- piperidin-4-ilamino}- benzooxazol-5- sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi- benzaldehído (compuesto intermedio 3)	507,4
149	542,58	dimetilamida del ácido 2-{1-[4-metoxi- 3-(2,2,2-trifluor- etoxi)-bencil]- piperidin-4-ilamino}- benzooxazol-5- sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluor- etoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 35)	541,5
150	516,66	dimetilamida del ácido 2-[1-(3- isobutoxi-4-metoxi- bencil)-piperidin-4- ilamino]-benzooxazol- 5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-isobutoxi-4-metoxi- benzaldehído (compuesto intermedio 8)	515,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
151	518,63	dimetilamida del ácido 2-[1-[4-metoxi- 3-(2-metoxi-etoxi)- bencil]-piperidin-4- ilamino]-benzooxazol- 5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 4-metoxi-3-(2-metoxi- etoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 49)	517,5
152	492,57	dimetilamida del ácido 2-[1-(5-etoxi- 2-fluor-4-hidroxil- bencil)-piperidin-4- ilamino]-benzooxazol- 5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxil- benzaldehído (compuesto intermedio 7)	491,4
153	504,61	dimetilamida del ácido 2-[1-(2,4,5- trimetoxi-bencil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-5- sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 2,4,5-trimetoxi- benzaldehído (producto comercial)	505,4
154	580,70	dimetilamida del ácido 2-[1-(2- benciloxi-4,5- dimetoxi-bencil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-5- sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 2-benciloxi-4,5-dimetoxi- benzaldehído (producto comercial)	581,5
155	502,63	dimetilamida del ácido 2-[1-(3,5- dietoxi-bencil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-5- sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	501,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
156	558,70	dimetilamida del ácido 2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 20)	559,5
157	520,62	dimetilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	519,6
158	517,65	dimetilamida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 23)	518,6
159	559,68	N-{4-[4-(5-dimetil-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y N-(2,6-dietoxi-4-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 24)	560,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
160	567,71	dimetilamida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	566,6
161	599,49	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzaldehído (compuesto intermedio 25)	600,3
162	641,52	N-{5-[4-(5-dimetil-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3-etoxi-2-yodo-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y N-(3-etoxi-5-formil-2-yodo-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 26)	642,4
163	519,38	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxil-5-nitro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-hidroxil-5-nitro-benzaldehído (compuesto intermedio 50)	520,4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
164	533,60	dimetilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi- 4-metoxi-5-nitro- bencil)-piperidin-4- ilamino]-benzooxazol- 5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 3-etoxi-4-metoxi-5-nitro- benzaldehído (compuesto intermedio 51)	534,4
165	515,59	dimetilamida del ácido 2-[1-(4-etoxi- 2-oxo-2,3-dihidro- benzooxazol-6- ilmetil)-piperidin-4- ilamino]-benzooxazol- 5-sulfónico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro- benzooxazol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 45)	516,6
166	497,62	dimetilamida del ácido 2-[1-(4-etoxi- 1H-indol-6-ilmetil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-5-sulfó- nico	dibromhidrato de la dimetilamida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)- benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio H) y 4-etoxi-1H-indol-6- carbaldehído (compuesto intermedio 27)	496,6
167	479,00	amida del ácido 5- cloro-2-[1-(3-etoxi- 4-metil-bencil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-6- sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(pipe- ridin-4-ilamino)-benzo- oxazol-6-sulfónico (com- puesto intermedio I) y 3- etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	479,4
168	499,42	amida del ácido 5- cloro-2-[1-(4-cloro- 3-etoxi-bencil)- piperidin-4-ilamino]- benzooxazol-6- sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(pipe- ridin-4-ilamino)-benzo- oxazol-6-sulfónico (com- puesto intermedio I) y 4- cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	499,3

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
169	482,96	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	481,4
170	532,97	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	533,3
171	480,97	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	479,4
172	495,00	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (producto comercial)	493,4
173	559,06	metanosulfonato de 4-[4-(5-cloro-6-sulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxifenilo	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formilfenilo (compuesto intermedio 32)	559,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
174	523,05	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (producto comercial)	523,4
175	507,01	amida del ácido 2-[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-cloro-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 15)	507,4
176	509,02	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	507,4
177	512,99	amida del ácido 5-cloro-2-[1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	511,4
178	498,96	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(5-etoxi-2-fluor-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxibenzaldehído (compuesto intermedio 7)	497,4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
179	509,02	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	509,4
180	527,01	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-2-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3,5-dietoxi-2-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 39)	527,4
181	543,47	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 2-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 40)	541,4
182	527,01	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	527,4
183	566,08	N-{4-[4-(5-cloro-6-sulfamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-fenil}-acetamida	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y N-(2,6-dietoxi-4-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 24)	564,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
184	574,10	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	572,4
185	605,88	amida del ácido 2-[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-cloro-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-amino-5-etoxi-4-yodobenzaldehído (compuesto intermedio 25)	606,3
186	647,92	N-{5-[4-(5-cloro-6-sulfamoyl-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-3-etoxi-2-yodofenil}-acetamida	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y N-(3-etoxi-5-formil-2-yodofenil)-acetamida (compuesto intermedio 26)	646,4
187	521,98	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 45)	520,6
188	494,01	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etil-amino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 29)	492,4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
189	489,98	amida del ácido 5-cloro-2-[1-(5-metoxi-1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 5-cloro-2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-6-sulfónico (compuesto intermedio I) y 4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 52)	488,4
190	443,57	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-benzaldehído (producto comercial)	442,5
191	457,59	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	458,2
192	478,01	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	478,2
193	461,56	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	462,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
194	511,56	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	512,4
195	459,56	4-[4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	460,2
196	473,59	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (producto comercial)	474,2
197	501,64	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (producto comercial)	502,3
198	487,62	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 4-etoxi-3-propoxibenzaldehído (compuesto intermedio 2)	488,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
199	491,58	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-(1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	492,2
200	501,65	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 8)	502,5
201	477,55	4-[4-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-fluor-fenol	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehído (compuesto intermedio 7)	478,2
202	487,62	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	488,3
203	543,68	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-(1-[3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzalaldehído (compuesto intermedio 20)	544,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
204	505,61	[1-(3,5-dietoxi-2-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3,5-dietoxi-2-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 39)	506,3
205	522,06	[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 2-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 40)	522,2
206	505,61	[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	506,2
207	552,24	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	553,3
208	504,56	4-[4-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-6-nitro-fenol	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (compuesto intermedio 50)	505,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
209	518,59	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-benzaldehído (compuesto intermedio 51)	[M-H] ⁻ 517,6
210	584,47	[1-(3-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-amino-5-etoxi-4-yodo-benzaldehído (compuesto intermedio 25)	585,3
211	474,58	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 5-etoxi-6-metoxi-piridina-3-carbaldehído (compuesto intermedio 28)	475,5
212	472,61	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 29)	473,3
213	468,58	(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-metoxi-1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio J) y 4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 52)	469,2

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
214	469,89	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometoxi-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-(5-trifluormetoxi-benzoxazol-2-il)-amina (compuesto intermedio K) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	470,4
215	465,47	[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluormetoxi-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-(5-trifluormetoxi-benzoxazol-2-il)-amina (compuesto intermedio K) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	466,5
216	497,49	[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluormetoxi-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la piperidin-4-il-(5-trifluormetoxi-benzoxazol-2-il)-amina (compuesto intermedio K) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	[M-H] ⁻ 496,5
217	410,47	[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	[M-H] ⁻ 409,4
218	430,89	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	431,4
219	414,44	[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzoxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzoxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	415,4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
220	412, 44	2-etoxi-4-[4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (producto comercial)	413, 4
221	426, 47	[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	427, 4
222	454, 53	[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (producto comercial)	453, 4
223	444, 46	{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	445, 4
224	440, 50	[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 4-etoxi-3-propoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 2)	441, 4
225	430, 44	2-etoxi-5-fluor-4-[4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehído (compuesto intermedio 7)	431, 4

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
226	440,50	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	439,4
227	458,49	[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	459,4
228	505,57	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	506,4
229	421,46	[1-(5-metoxi-1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina	dibromhidrato de la (5-nitro-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio L) y 4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 52)	422,4
230	400,91	N ² -[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina	dibromhidrato de la N ² -piperidin-4-il-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio M) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	401,1
231	424,54	N ² -[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina	dibromhidrato de la N ² -piperidin-4-il-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio M) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (producto comercial)	425,3

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
232	428,51	N ² -[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina	dibromhidrato de la N ² -piperidin-4-il-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio M) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	429,2
233	366,46	[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]-piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	367,4
234	386,88	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]-piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	387,3
235	370,43	[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]-piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	371,3
236	368,44	2-etoxi-4-[4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (producto comercial)	369,4
237	382,46	[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	383,4

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
238	396,49	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 30)	397,4
239	414,48	[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	415,4
240	461,56	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina	dibromhidrato de la oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio N) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	462,4

Ejemplo 241

(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-etoxi-4-metoxi-2-piridin-4-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina

Paso 1

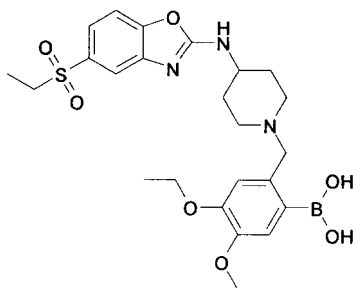
Ácido 2-carbonil-4-etoxi 5-metoxi-fenilborónico

A una solución de 2-(2-bromo-5-etoxi-4-metoxi-fenil)-[1,3]dioxolano (3,03 g, 10,0 mmoles, 1,0 equiv., obtenido a partir del 2-bromo-5-etoxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 56517-30-7] del modo descrito en F. R. Stermitz, J. P. Gillespie, L. G. Amoros, R. Romero, T. A. Stermitz, K. A. Larson, S. Earl, J. E. Ogg, J. Med. Chem. **18**, 708-713, 1975 y etilenglicol en condiciones de Dean-Stark) en THF anhidro (30 ml) se le añade el n-BuLi (9,4 ml, 15,0 mmoles, 1,5 equiv., solución 1,6 M en hexano) a -78°C en atmósfera de Ar. Después de agitar la mezcla reaccionante durante 30 min se añade rápidamente el borato de trimetilo (3,46 ml, 3,22 g, 31,0 mmoles, 3,1 equiv.) y se deja que la mezcla reaccionante regrese a t.a. durante un período de tiempo de 4 h. Se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 1 por adición de una solución 1 M de HCl y se agita la solución durante una hora más. Después se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida. Se cristaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1), obteniéndose 0,56 g (24%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

ES 2 317 510 T3

Paso 2

Ácido [4-etoxi-2-[[4-[[5-(etilsulfonyl)-2-benzooxazolil]amino]-1-piperidinil]metil]-5-metoxifenil]-borónico



Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 3 (benzotiazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del dibromhidrato de la (5-etanosulfonyl-benzooxazol-2-il)-piperidin-4-il-amina y del ácido 2-carbonil-4-etoxi 5-metoxi-fenilborónico (ejemplo 245/paso 1) empleando condiciones idénticas. Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se utiliza el producto de la reacción directamente para el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): 518,5 [M+H]⁺.

Paso 3

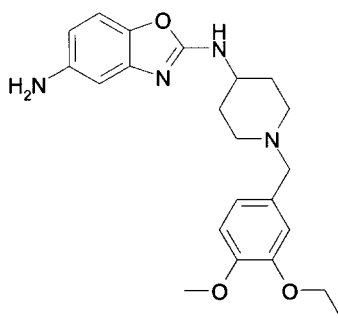
A una solución desgasificada del ácido [4-etoxi-2-[[4-[[5-(etilsulfonyl)-2-benzooxazolil]-amino]-1-piperidinil]metil]-5-metoxifenil]-borónico (0,12 g, 0,23 mmoles, 1,0 equiv.; ejemplo 245/paso 2) en dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se le añade el clorhidrato de la 4-bromopiridina (58,1 mg, 0,3 mmoles, 1,3 equiv.), tert-butilato potásico (258,1 mg, 2,3 mmoles, 10,0 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (26,6 mg, 0,02 mmoles, 0,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante 72 h. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación por HPLC preparativa a través de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 45,5 mg (28%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 551,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il]-acetamida

Paso 1

N²-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O)



A una solución de la [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (1,0 g, 2,35 mmoles, 1,0 equiv.; ejemplo 225) en etanol (10 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón activo (0,1 g, 0,10 mmoles, 0,04 equiv.), se llena el reactor con hidrógeno (3,5 bar) y se agita a 60°C durante 18 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,79 g (85%) del compuesto epigrafiado que se utiliza directamente sin más purificación. EM (ESI): 397,4 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Paso 2

5 A una solución de la N²-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (39,8 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de acetilo (0,009 ml, 7,9 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (1 ml) se le añade la diisopropiletilamina (23,4 µl, 25,9 mg, 0,2 mmol, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla a 100°C durante una noche. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación por HPLC preparativa a través de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 8,1 mg (19%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 439,5 [M+H]⁺.

10 Ejemplos del 243 a 251

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 242/paso 2 se obtienen otros derivados de benzooxazol sustituidos sobre N a partir de la N²-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y del correspondiente cloruro de ácido o del correspondiente cloruro de sulfonilo que se indica en la tabla 4. Los resultados se recogen en la tabla 4 y abarcan del ejemplo 243 al ejemplo 251.

TABLA 4

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
243	452,55	N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-propionamida	N ² -[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de propionilo (producto comercial)	453,5
244	478,59	{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	N ² -[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (producto comercial)	479,5
245	492,50	N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-2,2,2-trifluoracetamida	N ² -[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de trifluoracetilo (producto comercial)	493,5

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
246	519,60	{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	N ² -[1-(3-etoxi-4-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonilo (producto comercial)	520,5
247	474,58	N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-metanosulfonamida	N ² -[1-(3-etoxi-4-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de metanosulfonilo (producto comercial)	475,4
248	536,65	N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-bencenosulfonamida	N ² -[1-(3-etoxi-4-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de bencenosulfonilo (producto comercial)	535,5
249	555,65	{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico	N ² -[1-(3-etoxi-4-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilo (producto comercial)	[M-H] ⁻ 554,5
250	554,67	{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico	N ² -[1-(3-etoxi-4-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfonilo (producto comercial)	[M-H] ⁻ 553,5
251	540,64	{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	N ² -[1-(3-etoxi-4-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-benzooxazol-2,5-diamina (compuesto intermedio O) y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (producto comercial)	[M-H] ⁻ 539,5

ES 2 317 510 T3

Ejemplo 252

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

Paso 1

3-amino-2-hidroxi-benzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3-nitro-benzoato de metilo (2,3 g, 11,67 mmoles, 1,0 equiv.) en etanol (50 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón activo (0,47 g, 0,47 mmoles, 0,04 equiv.), se llena el reactor con hidrógeno (3,5 bar) y se agita a 80°C durante 2 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1,9 g (95%) del compuesto epigrafiado que se utiliza directamente sin más purificación. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ = 3,88 (ancha s, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 52,13, 111,83, 118,71, 118,98, 119,55, 135,85, 149,70, 171,11.

Paso 2

2-mercapto-benzooxazol-7-carboxilato de metilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 95/paso 1 (amida del ácido 2-mercapto-benzooxazol-5-sulfónico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 3-amino-2-hidroxi-benzoato de metilo empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 80%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO), δ = 3,94 (s, 3H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 13,5 (ancha, 1H). EM (ISP) = 209,8 [M+H]⁺.

Paso 3

2-cloro-benzooxazol-7-carboxilato de metilo

Al 2-mercapto-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,78 mmoles, 1,0 equiv.) se le añaden cloruro de tionilo (8,0 g, 4,9 ml, 67,6 mmoles, 14,0 equiv.) y DMF anhidra (0,4 g, 0,4 ml, 5,19 mmoles, 1,1 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 min. Se elimina el disolvente a presión reducida, se somete el aceite en bruto a destilación azeotrópica con xileno, dos veces, y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1), de este modo se obtienen 0,81 g (81%) del compuesto epigrafiado. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ = 4,03 (s, 3H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,1 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 52,46, 115,07, 124,36, 124,82, 127,54, 142,39, 150,35, 152,24, 163,88. EM (ISP) = 212,0 [M+H]⁺.

Paso 4

2-(1-etoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-cloro-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (0,43 g, 2,05 mmoles, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (30 ml) se le añade el 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (0,64 g, 3,08 mmoles, 1,5 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el material en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (4:1), de este modo se obtienen 0,68 g (95%) del compuesto epigrafiado. RMN-¹H (300 MHz, DMSO), δ = 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,96 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,9 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 2H). RMN-C¹³ (75 MHz, DMSO), δ = 14,54, 31,01, 42,04, 49,71, 52,05, 60,63, 112,36, 119,98, 121,27, 123,51, 144,77, 147,00, 154,57, 162,13, 164,17. EM (ISP) = 347,9 [M+H]⁺.

Paso 5

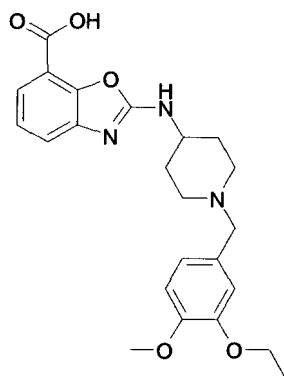
Ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxílico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio C/paso 2 (dibromhidrato de la piperidin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 2-(1-etoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal zwitteriónica. EM (ISP) = 262,0 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Paso 6

Ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P)



A una solución del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxílico (0,35 g, 1,32 mmoles, 1,0 equiv.) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (0,26 g, 1,45 mmoles, 1,1 equiv.) en etanol (2 ml) se le añaden diisopropiletilamina (0,39 ml, 0,43 g, 3,3 mmoles, 2,5 equiv.) y ácido acético (0,16 g, 2,64 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla a 50°C. Después de 1,5 h se añade el ciano-borhidruro sódico (0,21 g, 3,3 mmoles, 2,5 equiv.) y se agita la mezcla a 50°C durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el producto de reacción en bruto en una mezcla (1:1, 50 ml) de acetato de etilo y agua y se ajusta el pH a 7. Se extrae la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,55 g (99%) del compuesto epigrafiado, que se utiliza directamente en el paso siguiente. EM (ISP) = 426,0 [M+H]⁺.

Paso 7

Al producto de la adición en bruto, el ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzo-oxazol-7-carboxílico (42,5 mg, 0,1 mmoles, 1,0 equiv.), disuelto en DMF anhidra (1 ml) se le añade el CDI (32,4 mg, 0,2 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C. Después de 1 h se añade una solución 5,6 M de dimetilamina en etanol (71 µl, 0,4 mmoles, 4,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 24 h más. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación por HPLC preparativa a través de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 9,0 mg (20%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 452,0 [M+H]⁺.

Ejemplos de 253 a 259

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 252/paso 7 se sintetizan otros derivados de benzooxazol sustituido partiendo del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y de la correspondiente amina tal como se indica en la tabla 5. Los resultados se recogen en la tabla 5 y abarcan del ejemplo 253 al ejemplo 259.

TABLA 5

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
253	480,61	dietilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzo-oxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y dietilamina (producto comercial)	[M-H] ⁻ 479,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
254	478,59	ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y ciclopropilmetilamina (producto comercial)	[M-H] ⁻ 477,6
255	494,59	{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-il}-morfolin-4-il-metanona	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y morfolina (producto comercial)	495,6
256	520,65	(tiofen-3-ilmetil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y 3-(aminometil)tiofeno (producto comercial)	[M-H] ⁻ 519,6
257	514,62	bencilamida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y bencilamina (producto comercial)	[M-H] ⁻ 513,6
258	521,64	(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico (compuesto intermedio P) y 4-metil-tiazol-2-ilamina (producto comercial)	[M-H] ⁻ 520,5

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
259	521,64	(5-metil-tiazol-2-il)- amida del ácido 2-[1- (3-etoxi-4-metoxi- bencil)-piperidin-4- ilamino]-benzooxazol-7- carboxílico	ácido 2-[1-(3-etoxi-4- metoxi-bencil)-piperi- din-4-ilamino]-benzooxa- zol-7-carboxílico (com- puesto intermedio P) y 5-metil-tiazol-2-ilamina (producto comercial)	[M-H] ⁻ 520,6

Ejemplo 260

{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

Paso 1

4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a 140°C durante 72 h una mezcla de 2-metilsulfanil-5-nitro-benzooxazol (10,0 g, 47,57 mmoles, 1,0 equiv.) y 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (14,29 g, 71,36 mmoles, 1,5 equiv.) en DMAc anhidra (50 ml). Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (1:1), de este modo se obtienen 4,1 g (24%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,48 (s, 9H), 1,50-1,53 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 3,89-4,01 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 5,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 28,40, 32,29, 42,46, 50,88, 79,81, 108,36, 111,99, 116,77, 143,90, 145,23, 152,38, 154,66, 162,69. EM (ISP) = 363,5 [M+H]⁺.

Paso 2

4-(5-amino-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 246/paso 1 (N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-acetamida) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(5-nitro-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 93%. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,47 (s, 9H), 1,45-1,47 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,87 (ancha s, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 5,18 (ancha s, 1H), 6,36 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H). EM (ISP) = 333,1 [M+H]⁺.

Paso 3

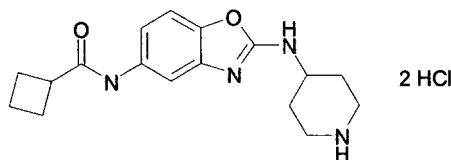
4-[5-(ciclobutanocarbonil-amino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-(5-amino-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,40 g, 4,21 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (5 ml) se le añade el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,55 g, 4,63 mmoles, 1,1 equiv.; producto comercial) y diisopropiletilamina (1,03 ml, 1,14 g, 8,84 mmoles, 2,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. Después de 1 h se añade agua (50 ml) y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se elimina el disolvente orgánico a presión reducida y se purifica el aceite en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptano (2:1), de este modo se obtienen 1,1 g (64%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,46-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,10-2,13 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,90 (ancha s, 1H), 4,05 (ancha s, 2H), 5,24 (ancha s, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (ancha s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (ancha s, 1H). RMN-C¹³ (75 MHz, CDCl₃), δ = 18,05, 25,33, 28,41, 32,30, 40,85, 42,49, 50,45, 79,76, 108,41, 108,54, 113,47, 134,57, 143,38, 145,21, 154,70, 161,76, 173,04. EM (ISP) = 413,1 [M-H]⁻.

ES 2 317 510 T3

Paso 4

Diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q)



Se agita a t.a. durante 2 h una solución del 4-[5-(ciclobutanocarbonil-amino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,10 g, 2,65 mmoles) en HCl 4 M (20 ml). Se elimina el ácido clorhídrico a presión reducida y se usa el material en bruto directamente para el siguiente paso de alquilación reductora. EM (ESI): 315,0 [M+H]⁺.

Paso 5

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 3 (benzotiazol-2-il-[1-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído empleando condiciones idénticas. Rendimiento aislado después de la purificación por HPLC preparativa: 13,9 mg (30%). EM (ESI): 461,7 [M-H]⁻.

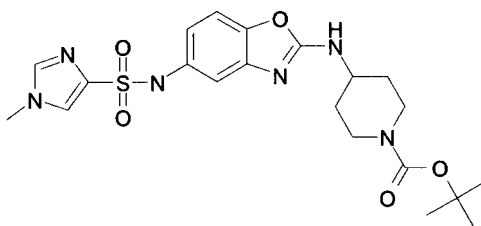
Síntesis del compuesto intermedio de benzooxazol R que se emplea en la tabla 6

Compuesto intermedio R

Diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

Paso 1

4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 260/paso 3 (4-[5-(ciclobutanocarbonil-amino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(5-amino-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y del cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (producto comercial) empleando condiciones idénticas en un rendimiento del 85%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO), δ = 1,28-1,37 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,80-1,87 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,79-3,84 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H). RMN-¹³C (75 MHz, DMSO), δ = 28,05, 31,26, 33,35, 42,09, 49,59, 78,65, 108,06, 108,38, 113,25, 125,02, 134,02, 138,62, 139,53, 143,47, 144,67, 153,86, 162,05. EM (ISP) = 477,3 [M+H]⁺.

Paso 2

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 260/paso 4 (diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal diclorhidrato. EM (ESI): 377,0 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Ejemplos de 261 a 293

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 260/paso 5 se sintetizan otros derivados de benzooxazol sustituido a partir del diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y del diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y del correspondiente benzaldehído que se indican en la tabla 6. Los resultados se recogen en la tabla 6 y abarcan del ejemplo 261 al ejemplo 293.

TABLA 6

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
261	483,01	{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	483,6
262	466,56	{2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	[M-H] ⁻ 465,6
263	516,56	{2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	[M-H] ⁻ 515,7

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
264	464,57	{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	465,6
265	542,65	metanosulfonato de 4-{4-[5-(ciclobutanocarbonil-amino)-benzooxazol-2-il-amino]-piperidin-1-ilmetil}-2-etoxifenilo	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formilfenilo (compuesto intermedio 32)	[M-H] ⁻ 541,6
266	496,58	(2-{1-[3-(2-fluoretoksi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-(2-fluoretoksi)-4-metoxibenzaldehído (compuesto intermedio 3)	497,6
267	506,65	{2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (compuesto intermedio 8)	507,7

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
268	520, 67	{2-[1-(3-etoxi-5-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-etoxi-5-isobutoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 38)	521, 6
269	548, 68	(2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 20)	549, 7
270	550, 70	(2-{1-[3-etoxi-5-(3-hidrox-2,2-dimetil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3-etoxi-5-(3-hidrox-2,2-dimetil-propoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 41)	[M-H] ⁻ 549, 7
271	510, 61	{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	[M-H] ⁻ 509, 7

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
272	554,26	{2-[1-(3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido (±)-ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y (±)-3,5-dietoxi-4-metanosulfinil-benzaldehído (compuesto intermedio 43)	555,7
273	507,63	{2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 23)	508,6
274	549,67	{2-[1-(4-acetil-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y N-(2,6-dietoxi-4-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 24)	550,7
275	557,69	{2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	558,7

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
276	505,57	{2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 45)	[M-H] ⁻ 504,6
277	631,50	{2-[1-(3-acetil-amino-5-etoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q) y N-(3-etoxi-5-formil-2-yodofenil)-acetamida (compuesto intermedio 26)	632,5
278	524,64	{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	525,6
279	545,06	{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	545,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
280	528,61	{2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	[M-H] ⁻ 527,6
281	578,61	{2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-4-trifluormetil-benzaldehído (compuesto intermedio 11)	[M-H] ⁻ 577,6
282	526,62	{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (producto comercial)	527,5
283	604,70	metanosulfonato de 2-etoxi-4-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenilo	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo (compuesto intermedio 32)	[M-H] ⁻ 603,6

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
284	558,63	(2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 3)	559,5
285	568,70	{2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 8)	[M-H] ⁻ 567,6
286	582,72	{2-[1-(3-etoxi-5-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-5-isobutoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 38)	[M-H] ⁻ 581,7
287	610,73	(2-{1-[3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 20)	611,7

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
288	612,75	(2-{1-[3-etoxi-5-(3-hidrox-2,2-dimetil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-5-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3-etoxi-5-(3-hidrox-2,2-dimetil-propoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 41)	[M-H] ⁻ 611,6
289	572,66	{2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	[M-H] ⁻ 571,6
290	569,68	{2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 23)	568,7
291	611,72	N-(2,6-dietoxi-4-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil-amino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y N-(2,6-dietoxi-4-formil-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 24)	612,6

ES 2 317 510 T3

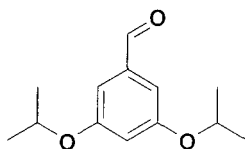
n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
292	567,62	{2-[1-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il-metil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y 4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 45)	[M-H] ⁻ 566,6
293	693,60	N-(3-etoxi-2-yodo-5-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil-amino)-benzooxazol-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida	diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (compuesto intermedio R) y N-(3-etoxi-5-formil-2-yodo-fenil)-acetamida (compuesto intermedio 26)	[M-H] ⁻ 692,5

Los compuestos intermedios aldehídos de 53 a 55 se obtienen de modo similar a los precedentes de la bibliografía técnica o del modo descrito a continuación.

Síntesis de compuestos intermedios aldehídos de 53 a 55 que se utilizan en la tabla 7

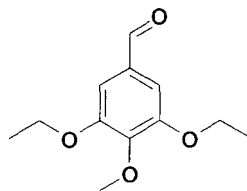
Compuesto intermedio 53

3,5-diisopropoxi-benzaldehído [CAS RN 94169-64-9]



A una solución de 3,5-dihidroxi-benzaldehído (5,0 g, 36,20 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (30 ml) se le añade el K₂CO₃ (15,0 g, 108,60 mmoles, 3,0 equiv.) y el 2-bromo-propano (13,36 g, 10,20 ml, 108,60 mmoles, 3,0 equiv.) y se agita la mezcla a 100°C durante 18 h. Se separa el K₂CO₃ por filtración y se concentra la fase orgánica a presión reducida. A la mezcla reaccionante en bruto se le añade una solución sat. de cloruro sódico (100 ml) y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se purifica el producto por cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un sistema MPLC (combiFlash Companion, Isco Inc.) y eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo, de este modo se obtienen 0,59 g (9%) del 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 15a) y 6,64 g (83%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,59 (quint, J = 6,1 Hz, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 9,88 (s, 1H). EM (ISP) = 223,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 54

3,5-dietoxi-4-metoxi-benzaldehído

Paso 1

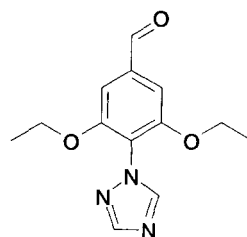
(3,5-dietoxi-4-metoxi-fenil)-metanol

A una solución de 3,5-dietoxi-4-metoxi-benzoato de metilo (0,34 g, 1,34 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito en EP 0 419 905 B1, Eisai Co.) en THF anhidro (5 ml) se le añade hidruro de litio y aluminio (0,15 g, 4,01 mmoles, 3,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Hyflo Super Cel, se extrae el líquido filtrado con éter de dietilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 0,26 g (86%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,77 (s, 3H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,51 (s, 2H). EM (EI): 227,3 [M]⁺.

Paso 2

A una solución de (3,5-dietoxi-4-metoxi-fenil)-metanol (0,26 g, 1,15 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se le añade MnO₂ activado (1,0 g, 11,49 mmoles, 10,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h. Por filtración a través de Hyflo Super Cel, concentración por evaporación a presión reducida y purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1) se obtienen 0,12 g (48%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃), δ = 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,10 (s, 2H), 9,84 (s, 1H). EM (ISP) = 225,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 55

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

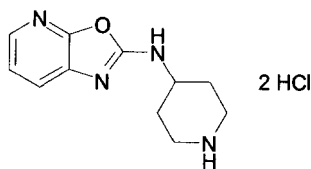
A una solución de 3,5-dietoxi-4-flúor-benzaldehído (5,00 g, 23,56 mmoles, 1,0 equiv.; compuesto intermedio 21) en DMSO (50 ml) se le añade el 1H-[1,2,4]triazol (3,26 g, 47,12 mmoles, 2,0 equiv.) y K₂CO₃ (6,51 g, 47,12 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 110°C durante 1 h. Se vierte la solución sobre hielo triturado, se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (1:1 → 0:1), de este modo se obtienen 5,28 g (86%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 261,9 [M+H]⁺.

Síntesis de compuestos intermedios de benzooxazol y oxazolopiridina de S a U utilizados en la tabla 7

Compuesto intermedio S

5 *Diclorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina*

10



15

Paso 1

Oxazolo[5,4-b]piridina-2-tiol

20 A una solución de 3-amino-piridin-2-ol (5,51 g, 50,0 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (175 ml) se le añade lentamente el tiofosgeno (6,90 g, 4,57 ml, 60,0 mmoles, 1,2 equiv.) mediante una bomba con jeringuilla durante un período de tiempo de 1 h. Después de agitar a t.a. durante 24 h, se destruye el exceso de tiofosgeno por adición de una solución conc. de cloruro amónico (100 ml) y se elimina la mayor parte del disolvente por evaporación a presión reducida. Se añade una solución 10 N de NaOH (50 ml) y se extrae el residuo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, obteniéndose 5,2 g (69%) del producto en bruto, que se utiliza para el siguiente paso de reacción sin más purificación. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 6,30 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 13,04 (ancha s, 1H). EM (ISP) = 152,9 [M+H]⁺.

30

Paso 2

4-(oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

35 Al oxazolo[5,4-b]piridina-2-tiol (1,0 g, 6,57 mmoles, 1,0 equiv.) se le añaden cloruro de tionilo (14,1 g, 8,6 ml, 118,3 mmoles, 18,0 equiv.) y DMF anhidra (0,56 g, 0,56 ml, 7,23 mmoles, 1,1 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y se somete el aceite en bruto a destilación azeotrópica con xileno, dos veces, para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. Al producto de reacción en bruto se le añade el 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,97 g, 9,86 mmoles, 1,5 equiv.) en DMF anhidra (5 ml) y se calienta la solución a 60°C durante 18 h. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1), de este modo se obtienen 0,40 g (19%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO), δ = 1,34 (s, 9H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,82-3,84 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

45

Paso 3

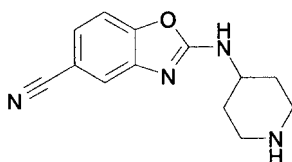
50 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 260/paso 4 (diclorhidrato de la [2-(piperidin-4-il-amino)-benzooxazol-5-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto intermedio Q)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 4-(oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo empleando condiciones idénticas. Se utiliza el producto para el siguiente paso sin purificación, suponiendo una conversión del 100% y la formación de la sal diclorhidrato. EM (ISP) = 219,1 [M+H]⁺.

55

Compuesto intermedio T

2-(piperidin-4-il-amino)-benzooxazol-5-carbonitrilo

60



65

ES 2 317 510 T3

Paso 1

4-(5-ciano-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

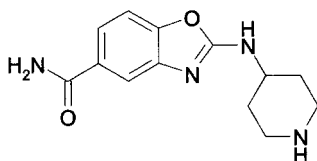
5 A una solución de 2-cloro-benzooxazol-5-carbonitrilo (5,0 g, 28,0 mmoles, 1,0 equiv.; obtenido del modo descrito por A. Batista-Parra, S. Venkitachalam, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Heterocycles* **60**, 1367-1376, 2003) en acetoni-
trilo (65 ml) se le añade la N-etil-diisopropilamina (36,0 ml, 27,1 g, 210,0 mmoles, 7,5 equiv.) y 4-amino-piperidina-
1-carboxilato de tert-butilo (5,61 g, 28,0 mmoles, 1,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h en
10 atmósfera de Ar, se vierte sobre hielo triturado y se ajusta el pH mediante la adición de una solución de HCl del 37% a
pH 3,0. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
agua y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se purifica el producto de reacción
en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol
(100:0 → 95:5), de este modo se obtienen 7,31 g (76%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 343,0 [M+H]⁺.

Paso 2

A una solución del 4-(5-ciano-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6,62 g, 19,33 mmo-
les, 1,0 equiv.) en diclorometano (100 ml) se le añade el ácido trifluoracético (7,4 ml, 11,03 g, 96,7 mmoles, 5,0 equiv.).
20 Después de agitar en atmósfera de Ar a t.a. durante 18 h se elimina el exceso de ácido trifluoracético a presión redu-
cida y se recoge el sólido en bruto en diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). Se ajusta el pH a 10 por adición de
una solución conc. de K₂CO₃ y se extrae la solución con diclorometano/2-propanol (4:1, 3 x 50 ml). Se reúnen las
fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se purifica el producto de
reacción en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometa-
25 no/metanol (100:0 → 95:5) que contiene un 33% de NH₄OH, así se obtienen 4,36 g (93%) del compuesto epigrafiado.
EM (ESI): 243,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio U

30 *Amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxílico*



Paso 1

4-(5-carbamoil-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

45 A una suspensión de 4-(5-ciano-benzooxazol-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,03 g, 3,01 mmo-
les, 1,0 equiv.; compuesto intermedio T (2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carbonitrilo)/paso 1) en DMSO (5 ml)
se le añade una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (0,53 ml, 0,59 g, 6,02 mmoles, 2,0 equiv.) y se
agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte la solución sobre hielo triturado, se extrae
la mezcla reaccionante con diclorometano/2-propanol (4:1, 3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con
MgSO₄. Se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto por cro-
matografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol (100:0 → 95:5)
50 que contiene un 33% de NH₄OH, de este modo se obtienen 1,05 g (97%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 361,2
[M+H]⁺.

Paso 2

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio T (2-(piperidin-4-ilamino)-ben-
zooxazol-5-carbonitrilo)/paso 2 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-(5-carbamoil-benzooxazol-2-ila-
mino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo usando condiciones idénticas en un rendimiento cuantitativo. EM (ESI):
60 261,0 [M+H]⁺.

Ejemplos de 294 a 307

65 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 37/paso 3 se sintetizan otros derivados de ben-
zooxazol sustituido a partir del dibromhidrato de la benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D),
dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G), di-

ES 2 317 510 T3

clorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio S), 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio T) y amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxílico (compuesto intermedio U) y el correspondiente benzaldehído según se indica en la tabla 7. Las piperidinas desprotegidas se emplean ya sea en forma de amina libre, ya sea en forma del correspondiente dibromhidrato, ya sea en forma de la correspondiente sal diclorhidrato. Los resultados se recogen en la tabla 7 y abarcan del ejemplo 294 al ejemplo 307.

TABLA 7

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
294	423,56	benzooxazol-2-il-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	dibromhidrato de la benzo-oxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio D) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 53)	424,3
295	500,62	amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	501,7
296	504,61	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico	dibromhidrato de la amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-sulfónico (compuesto intermedio G) y 3,5-dietoxi-4-metoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 54)	504,5
297	366,46	[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	diclorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio S) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5)	[M-H] ⁻ 365,0
298	386,88	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	diclorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio S) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	[M-H] ⁻ 384,9

ES 2 317 510 T3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
299	382,46	[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]-piridin-2-il-amina	diclorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio S) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	[M-H] ⁻ 381,1
300	414,48	[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]-piridin-2-il-amina	diclorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio S) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	[M-H] ⁻ 413,0
301	411,50	[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina	diclorhidrato de la oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperidin-4-il-amina (compuesto intermedio S) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 23)	[M-H] ⁻ 410,1
302	438,50	2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo	2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio T) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	439,2
303	485,59	2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo	2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio T) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	486,3

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ hallado
304	487,56	2-[1-(3,5-dietoxi-4-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carbonitrilo	2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio T) y 3,5-dietoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 55)	488,2
305	424,50	amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico	amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxílico (compuesto intermedio U) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (producto comercial)	425,2
306	456,52	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico	amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxílico (compuesto intermedio U) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	457,2
307	503,60	amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico	amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-5-carboxílico (compuesto intermedio U) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (compuesto intermedio 4)	504,2

Ejemplo 308

2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo

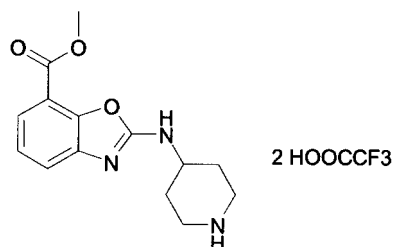
Paso 1

2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-cloro-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (1,50 g, 7,08 mmoles, 1,0 equiv.; ejemplo 252/paso 3) en acetonitrilo (23 ml) se le añade 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,42 g, 7,08 mmoles, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,79 g, 7,79 mmoles, 1,1 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 48 h, se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae la solución con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 100 ml) y una solución conc. de cloruro sódico (100 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), de este modo se obtienen 2,27 g (85%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 376,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Dihidrot trifluoracetato del 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V)



A una solución de 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (2,27 g, 6,05 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade ácido trifluoracético (6,2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. Después de 18 h se eliminan los componentes volátiles a presión reducida y se utiliza el producto de reacción para el siguiente paso sin más purificación, suponiendo que la desprotección es cuantitativa y que se ha formado la sal dihidrot trifluoracetato. EM (ISP) = 276,2 [M+H]⁺.

Paso 3

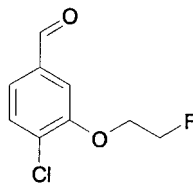
A una solución de dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (100,7 mg, 0,2 mmoles, 1,0 equiv.) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 5, 32,8 mg, 0,2 mmoles, 1,0 equiv.) en 2-propanol (2,5 ml) se le añade el isopropóxido de titanio (VI) (177,6 μ l, 170,5 mg, 0,6 mmoles, 3,0 equiv.) y ciano-borhidruro sódico (37,7 mg, 0,6 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla a t.a. durante 18 h. Se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo que contiene un 4% de trietilamina, de este modo se obtienen 25,0 mg (30%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 424,2 [M+H]⁺.

Los compuestos intermedios aldehídos de 56 a 60 se obtienen de modo similar a los precedentes de la bibliografía técnica o del modo descrito a continuación.

Síntesis de los compuestos intermedios aldehídos de 56 a 60 empleados en la tabla 8

Compuesto intermedio 56

4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-benzaldehído



Paso 1

4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-benzoato de 2-flúor-etilo

A una solución del ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (1,04 g, 6,03 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (12 ml) se le añaden en atmósfera de Ar el K₂CO₃ (2,08 g, 15,07 mmoles, 2,5 equiv.) y el 1-flúor-2-yodo-etano (3,67 g, 21,09 mmoles, 3,5 equiv.) y se agita la mezcla a 50°C durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:3), de este modo se obtienen 1,57 g (98%) del compuesto epigrafiado.

ES 2 317 510 T3

Paso 2

[4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-fenil]-metanol

5 A una solución del 4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-benzoato de 2-flúor-etilo (1,57 g, 5,93 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro (30 ml) se le añade lentamente durante un período de tiempo de 15 min y enfriando a -10°C una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (17,8 ml, 17,80 mmoles, 3,0 equiv.; solución 1 M en tolueno). Después de 1 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:3); se obtienen 1,19 g (98%) del compuesto epigrafiado.

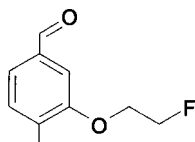
Paso 3

15 A una solución de [4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-fenil]-metanol (1,19 g, 5,82 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (60 ml) se le añade el MnO₂ activado (10,1 g, 116,31 mmoles, 20,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h y después se filtra a través de Hyflo Super Cel, obteniéndose después de la evaporación del disolvente a presión reducida 0,91 g (77%) del compuesto epigrafiado. EM (EI): 202,0 [M]⁺.

Compuesto intermedio 57

3-(2-flúor-etoxi)-4-metil-benzaldehído

25



30

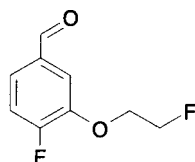
El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio 56 (4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-benzaldehído) iniciando la serie de reacciones con el ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico en lugar del ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico. EM (EI): 182,0 [M]⁺.

35

Compuesto intermedio 58

4-flúor-3-(2-flúor-etoxi)-benzaldehído

40



45

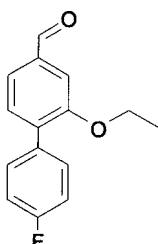
El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio 56 (4-cloro-3-(2-flúor-etoxi)-benzaldehído) iniciando la serie de reacciones con el ácido 4-flúor-3-hidroxi-benzoico en lugar del ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico. EM (EI): 186,1 [M]⁺.

50

Compuesto intermedio 59

2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-carbaldehído

55



60

65

ES 2 317 510 T3

Paso 1

2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-carboxilato de etilo

5 A una solución de 3-etoxi-4-yodo-benzoato de etilo (0,76 g, 2,37 mmoles, 1,0 equiv.; [CAS RN 741699-04-7], obtenido con arreglo a WO 04/072 016 A1 (Kissei Pharmaceuticals Co., Ltd.)) en DMF anhidra (12 ml) se le añade en atmósfera de Ar el ácido 4-fluorfenil-borónico (0,40 g, 2,85 mmoles, 1,2 equiv.), K_3PO_4 (0,86 g, 4,04 mmoles, 1,7 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (82,3 mg, 0,071 mmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen
10 las fases orgánicas y se lavan con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (95:5), de este modo se obtienen 0,51 g (75%) del compuesto epigrafiado.

15 Paso 2

(2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-il)-metanol

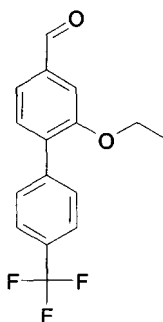
A una solución de 2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,73 mmoles, 1,0 equiv.) en THF anhidro
20 (10 ml) se le añade lentamente durante un período de tiempo de 15 min y enfriando a -10°C una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (5,2 ml, 5,20 mmoles, 3,0 equiv.; solución 1 M en hexano). Después de 1 h, se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se ajusta el pH a 4 por adición de una solución 1 M de HCl, se extrae la solución con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua (2 x 100 ml) y una solución conc. de cloruro sódico (100 ml). Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$ y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose
25 0,42 g (99%) del compuesto epigrafiado que se utiliza directamente en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3

30 A una solución de (2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-il)-metanol (0,42 g, 1,71 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml) se le añade MnO_2 activado (2,97 g, 34,11 mmoles, 20,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h y después se filtra a través de Hyflo Super Cel. Se concentra la fase orgánica por concentración a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 0,33 g (79%) del compuesto
35 epigrafiado. EM (EI): 244,1 [M]⁺.

Compuesto intermedio 60

40 *2-etoxi-4'-trifluormetil-bifenil-4-carbaldehído*



55 El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio 59 (2-etoxi-4'-flúor-bifenil-4-carbaldehído) empleando el ácido 4-trifluorometilfenil-borónico en lugar del ácido 4-fluorfenil-borónico como reactivo de la adición en el paso 1. EM (EI): 294,2 [M]⁺.

60 Ejemplos de 309 a 317

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 308/paso 3 se sintetizan otros derivados de benzooxazol sustituido a partir del dihidrotrifluoroacetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y del correspondiente benzaldehído tal como se indica en la tabla 8. Los resultados se
65 recogen en la tabla 8 y abarcan del ejemplo 309 al ejemplo 317.

ES 2 317 510 T3

TABLA 8

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
309	443,93	2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (compuesto intermedio 6)	444,2
310	427,47	2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 3-etoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 10)	428,4
311	471,53	2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 3,5-dietoxi-4-fluor-benzaldehído (compuesto intermedio 21)	472,0
312	448,52	2-[1-(4-etoxi-1H-indol-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 4-etoxi-1H-indol-6-carbaldehído (compuesto intermedio 27)	449,2
313	461,92	2-[1-[4-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 4-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 56)	462,1

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
314	441,50	2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metil-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 3-(2-fluor-etoxi)-4-metil-benzaldehído (compuesto intermedio 57)	442,2
315	445,46	2-{1-[4-fluor-3-(2-fluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 4-fluor-3-(2-fluor-etoxi)-benzaldehído (compuesto intermedio 58)	446,1
316	503,57	2-[1-(2-etoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 2-etoxi-4'-fluor-bifenil-4-carbaldehído (compuesto intermedio 59)	504,2
317	553,58	2-[1-(2-etoxi-4'-trifluormetil-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo	dihidrot trifluoracetato de 2-(piperidin-4-ilamino)-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (compuesto intermedio V) y 2-etoxi-4'-trifluormetil-bifenil-4-carbaldehído (compuesto intermedio 60)	554,5

Ejemplo 318

Ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico

A una solución de 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (22,0 mg, 52,0 mmoles, 1,0 equiv.; ejemplo 308/paso 3) en una mezcla 1:1 de THF/metanol (0,26 ml) se le añade una solución 1 M de LiOH en agua (0,13 ml, 130,0 mmoles, 2,5 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 18 h se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 3,5 por adición de una solución 1 M de HCl, se extrae la solución con acetato de etilo (2 x 1 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua (2 x 1 ml) y una solución conc. de cloruro sódico (1 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/acetona/ácido acético/agua (6:2:1:1), de este modo se obtienen 21,0 mg (96%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 410,3 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Como alternativa, después de ajustar el pH a aproximadamente 3,5, se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con pequeñas cantidades de salmuera y se seca. Por evaporación de todos los componentes volátiles se obtiene el compuesto epigrafiado, no en forma de sal del ácido acético, sino en forma de sal interna.

Ejemplos de 319 a 324

Con arreglo al segundo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 318 se hidrolizan otros benzooxazol-7-carboxilato de metilo sustituido indicados en la tabla 9. Los resultados se recogen en la tabla 9 y abarcan del ejemplo 319 al ejemplo 324.

TABLA 9

n°	PM	Nombre	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ hallado
319	429,90	ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (ejemplo 309)	430,3
320	413,45	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	2-[1-(3-etoxi-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (ejemplo 310)	414,3
321	447,89	2-{1-[4-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxílico	2-{1-[4-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (ejemplo 313)	448,1
322	427,47	ácido 2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metil-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxílico	2-{1-[3-(2-fluor-etoxi)-4-metil-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (ejemplo 314)	428,4
323	431,44	ácido 2-{1-[4-fluor-3-(2-fluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxílico	2-{1-[4-fluor-3-(2-fluor-etoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino}-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (ejemplo 315)	432,2
324	489,54	ácido 2-[1-(2-etoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico	2-[1-(2-etoxi-4'-fluor-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (ejemplo 316)	490,3

ES 2 317 510 T3

Ejemplo 325

Benzooxazol-2-il-[1-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina

A una solución de benzooxazol-2-il-piperidin-4-il-amina (65,2 mg, 0,3 mmoles, 1,0 equiv.; amina libre del compuesto intermedio D) y 5-metil-2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído (61,5 mg, 0,33 mmoles, 1,1 equiv.; [CAS RN 68282-50-8] obtenido del modo descrito en L. A. Reiter, J. Org. Chem. 52, 2714-2726, 1987) en etanol (2 ml) se le añade el ácido acético (54,1 mg, 0,9 mmoles, 3,0 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C por irradiación de microondas. Después de 10 min se añade el ciano-borhidruro sódico (24,5 mg, 0,39 mmoles, 1,3 equiv.) y se calienta la mezcla a 100°C por irradiación de microondas durante otro período de tiempo de 20 min. Por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación por HPLC preparativa a través de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 17,0 mg (15%) del compuesto epigrafiado. EM (ESI): 388,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 326

Benzooxazol-2-il-[1-(5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina

El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 325 (benzooxazol-2-il-[1-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina) empleando el 5-metil-2-m-tolil-3H-imidazol-4-carbaldehído ([CAS RN 68283-20-5] obtenido del modo descrito en US 4107307 (American Cyanamid Company)) en lugar del 5-metil-2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído. EM (ESI): 402,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 327

N-(3-{4-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-metil-1H-imidazol-2-il}-fenil)-acetamida

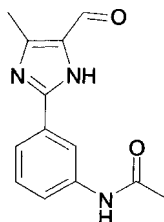
Paso 1

N-[3-(5-hidroximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-acetamida

A una solución del clorhidrato de la N-(3-carbamimidoil-fenil)-acetamida (9,75 g, 45,6 mmoles, 1,0 equiv.; [CAS RN 521269-31-8], obtenida con arreglo a WO 03/037 327 A1 (Hoffmann-La Roche AG)) en 2-propanol (180 ml) se le añade la butano-2,3-diona (4,91 g, 57,0 mmoles, 1,25 equiv.). Se mantiene en ebullición a reflujo durante 20 h, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, se añaden agua (20 ml) y HCl 4 M (40 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante otro período de tiempo de 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a., se concentra por evaporación a presión reducida y se purifica el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (95:5), de este modo se obtienen 2,6 g (23%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 246,2 [M+H]⁺.

Paso 2

N-[3-(5-formil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-acetamida



A una solución de N-[3-(5-hidroximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-acetamida (0,064 g, 0,23 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) se le añade MnO₂ activado (0,20 g, 2,3 mmoles, 10,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 h y después se filtra a través de Hyflo Super Cel. Se concentra la fase orgánica por concentración a presión reducida y se utiliza directamente el producto de reacción en bruto para el siguiente paso de alquilación reductora, sin más purificación, suponiendo que la conversión ha sido cuantitativa. EM (ESI): 244,3 [M+H]⁺.

ES 2 317 510 T3

Paso 3

El compuesto epigrafiado se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 325 (benzooxazol-2-il-[1-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina) empleando la N-[3-(5-formil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-acetamida en lugar del 5-metil-2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído. EM (ESI): 445,3 [M+H]⁺.

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas de una película, que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la película recién mencionada.

ES 2 317 510 T3

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

5	<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
	compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
10	lactosa	150,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
15	talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

20 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

25	compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	gelatina	150,0 mg
30	fenol	4,7 mg
	carbonato sódico, hasta	pH final de 7
35	agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

40 De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:
contenido de la cápsula

45	Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
	cera amarilla	8,0 mg
50	aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
	aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
55	aceite de soja	110,0 mg
	peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg

60

65

ES 2 317 510 T3

cápsula de gelatina

5	gelatina	75,0 mg
	glicerina del 85 %	32,0 mg
	Karion 83	8,0 mg (materia seca)
10	dióxido de titanio	0,4 mg
	óxido de hierro amarillo	1,1 mg

15 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

20 Ejemplo E

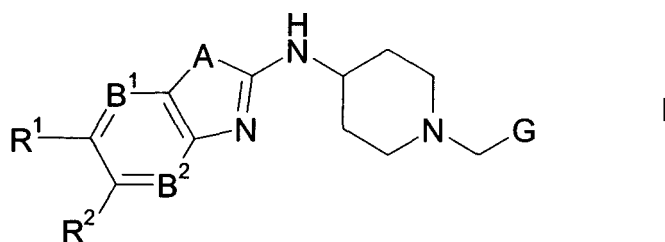
De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

25	compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	lactosa, polvo fino	1015,0 mg
30	celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
35	polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
	estearato magnésico	10,0 mg
40	aditivos saborizantes	1,0 mg

45 Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la que

A es S u O;

B¹ es CR³ y B² es CR⁴, o

B¹ es N y B² es CR⁴, o

B¹ es CR³ y B² es N;

uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y

el otro de R¹ y R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, -NHCOR⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², -NHSO₂R¹³, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y nitro;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇,

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

tienilo sin sustituir, tienilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir, tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

alquilo C₁₋₇ sustituido por un resto elegido entre el grupo formado por

cicloalquilo C₃₋₇,

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

tienilo sin sustituir, tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir y tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolina;

R⁹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

halógeno-alquilo C₁₋₇,

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

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

R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹² es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹³ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

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

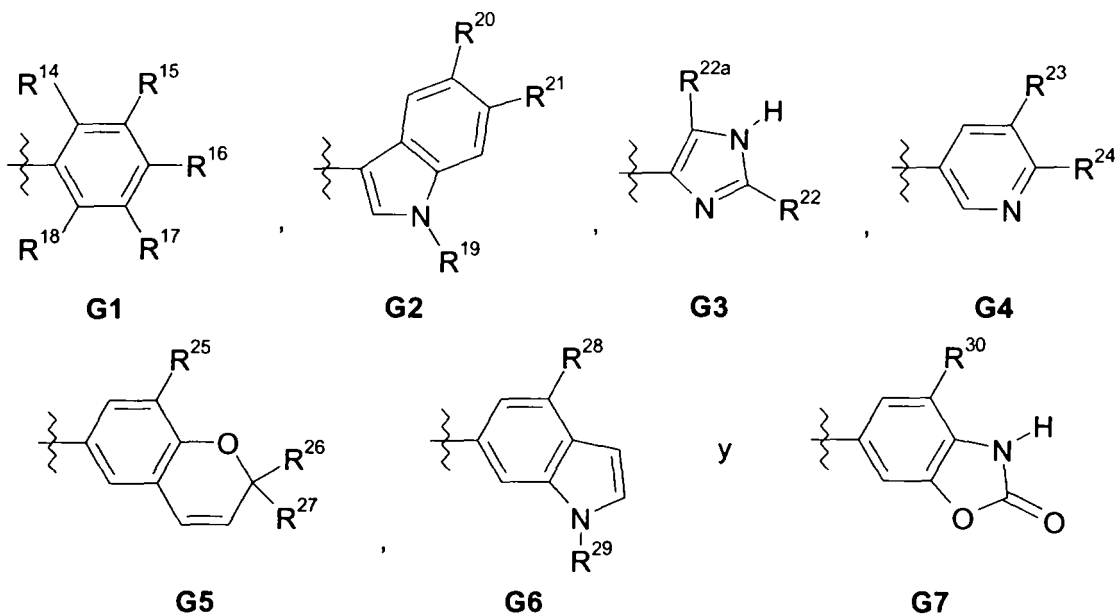
heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, -CONR⁷R⁸ y -CO₂R^a;

R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno y

G se elige entre los grupos



en los que

R¹⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, -NR³¹R³², halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ e hidrógeno, con la condición de que los dos R¹⁴ y R¹⁵ no sean hidrógeno a la vez;

R³¹ y R³² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴, alquilo C₁₋₇, pirrolo, triazolo, -CO₂R³⁵, -NHCOR³⁵, -OSO₂R³⁵, -SOR³⁵, -SO₂R³⁵, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R³³ y R³⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁵ es alquilo C₁₋₇; o

ES 2 317 510 T3

R¹⁵ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, nitro, -NR³⁶R³⁷, -NHCOR³⁸, -NHSO₂R³⁸, -SOR³⁸, -SO₂R³⁸, -O-tetrahidropirranilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;

R³⁶ y R³⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁸ es alquilo C₁₋₇;

R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y benciloxi; o

R¹⁷ y R¹⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁹ es alquilo C₁₋₇ o -CO₂R³⁹;

R³⁹ es alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²¹ con independencia entre sí son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇;

R²² es fenilo sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₇ o -NHCOR³⁸;

R^{22a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R²³ y R²⁴ son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇, con la condición de que por lo menos uno de R²³ y R²⁴ sea alcoxi C₁₋₇;

R²⁵ es alcoxi C₁₋₇;

R²⁶ y R²⁷ con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇;

R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;

R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁰ es alcoxi C₁₋₇;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

A es S u O;

B¹ es CR³ y B² es CR⁴, o

B¹ es N y B² es CH, o

B¹ es CH y B² es N;

uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y

el otro de R¹ y R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, -NHCOR⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², -NHSO₂R¹³, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y nitro;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇,

halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇, tiazolilo sin sustituir o tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇,

alquilo C₁₋₇ sustituido por un resto elegido entre el grupo formado por cicloalquilo C₃₋₇,

ES 2 317 510 T3

fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno, tienilo sin sustituir o tienilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇,

tiazolilo sin sustituir y tiazolilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇; o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolina;

R⁹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

halógeno-alquilo C₁₋₇,

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

heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹² es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹³ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇,

fenilo sin sustituir, fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno,

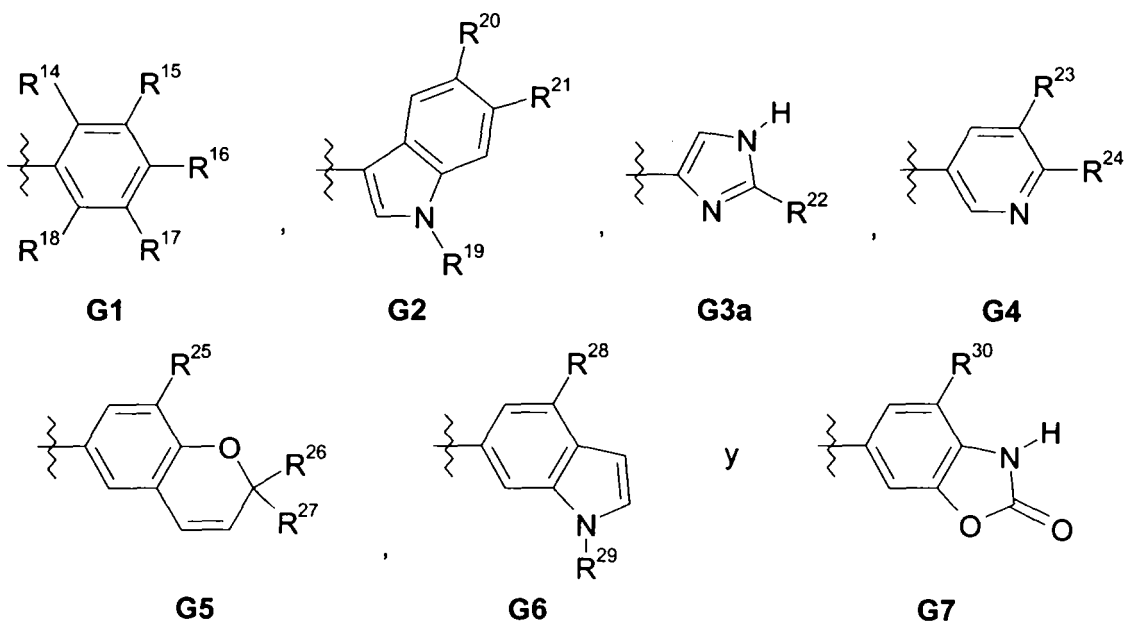
heteroarilo sin sustituir y heteroarilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R³ es hidrógeno o -CONR⁷R⁸;

R⁴ es hidrógeno y

G se elige entre los grupos



en los que

R¹⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

5 R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, -NR³¹R³², halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ e hidrógeno, con la condición de R¹⁴ y R¹⁵ no sean ambos hidrógeno;

10 R³¹ y R³² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴, alquiltio C₁₋₇, pirrolo, -CO₂R³⁵, -NHCOR³⁵, -OSO₂R³⁵, -SOR³⁵ y -SO₂R³⁵;

15 R³³ y R³⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁵ es alquilo C₁₋₇; o

20 R¹⁵ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, nitro, -NR³⁶R³⁷, -NHCOR³⁸, -NHSO₂R³⁸, -SOR³⁸, -SO₂R³⁸, -O-tetrahidropirranilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;

25 R³⁶ y R³⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁸ es alquilo C₁₋₇;

30 R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y benciloxi; o

R¹⁷ y R¹⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁹ es alquilo C₁₋₇ o -CO₂R³⁹;

35 R³⁹ es alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²¹ con independencia entre sí son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇;

40 R²² es fenilo;

R²³ y R²⁴ son hidrógeno o alcoxi C₁₋₇, con la condición de que por lo menos uno de R²³ y R²⁴ sea alcoxi C₁₋₇;

R²⁵ es alcoxi C₁₋₇;

45 R²⁶ y R²⁷ con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇;

R²⁸ es alcoxi C₁₋₇;

50 R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁰ es alcoxi C₁₋₇;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en los que A es O.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en los que A es S.

60 5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que B¹ es CR³ y B² es CR⁴ y en la que R³ es hidrógeno o -CONR⁷R⁸ y R⁴ es hidrógeno.

6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en los que B¹ es CR³ y B² es CR⁴ y en los que R⁴ es hidrógeno y R³ es CO₂R^a, siendo R^a hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

65 7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R³ y R⁴ son hidrógeno.

8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que B¹ es N y B² es CH.

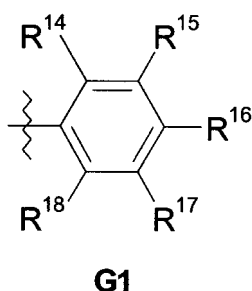
9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que B¹ es CH y B² es N.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R¹ y R² son hidrógeno.

11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y el otro de R¹ y R² se elige entre el grupo formado por -NHCOR⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹² y -NHSO₂R¹³.

12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que uno de R¹ y R² se elige entre hidrógeno y halógeno y el otro de R¹ y R² es -CONR⁷R⁸.

13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 ó de 3 a 12, en los que G es



en la que

R¹⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno;

R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenoiloxi C₂₋₇, cicloalquiloiloxi C₃₋₇, -NR³¹R³², halógeno-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ e hidrógeno, con la condición de que R¹⁴ y R¹⁵ no sean ambos hidrógeno;

R³¹ y R³² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloiloxi C₃₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴, alquiltio C₁₋₇, pirrolo, triazolo, -CO₂R³⁵, -NHCOR³⁵, -OSO₂R³⁵, -SOR³⁵, -SO₂R³⁵, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por halógeno-alquilo C₁₋₇ o halógeno;

R³³ y R³⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁵ es alquilo C₁₋₇; o

R¹⁵ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo;

R¹⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, nitro, -NR³⁶R³⁷, -NHCOR³⁸, -NHSO₂R³⁸, -SOR³⁸, -SO₂R³⁸, -O-tetrahidropirano, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo;

R³⁶ y R³⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³⁸ es alquilo C₁₋₇;

R¹⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, piridilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ y benciloxi; o

R¹⁷ y R¹⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo.

14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloiloxi C₃₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴, alquiltio C₁₋₇, pirrolo, -CO₂R³⁵, -NHCOR³⁵, -OSO₂R³⁵, -SOR³⁵ y -SO₂R³⁵.

15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que R¹⁴ es hidrógeno.

16. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que R¹⁵ se elige entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.

17. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en la que R¹⁵ es alcoxi C₁₋₇.

18. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en la que R¹⁵ es etoxi.

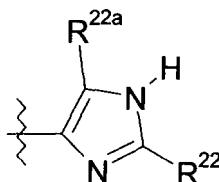
19. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, en los que R¹⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, -NR³³R³⁴ y pirrolo; y R³³ y R³⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

20. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, en los que R¹⁶ es pirrolo.

21. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, en los que R¹⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi C₁₋₇ y -O-tetrahidropirano.

22. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, en los que R¹⁸ es hidrógeno o piridilo.

23. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que G es



G3

y R²² es fenilo sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₇ o -NHCOR³⁸ y R^{22a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

24. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por

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

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

benzooxazol-2-il-[1-(3-etoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

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

benzooxazol-2-il-[1-(2-fenil-3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,

amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,

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

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

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

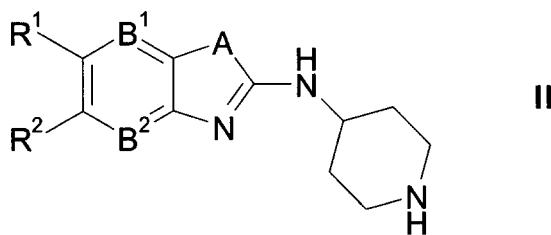
amida del ácido 5-cloro-2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,

ES 2 317 510 T3

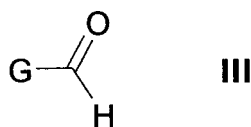
amida del ácido 5-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-6-sulfónico,
[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-amina,
5 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
10 (5-etanosulfonil-benzooxazol-2-il)-[1-(5-etoxi-4-metoxi-2-piridin-4-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
15 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-7-carboxílico,
20 lico,
{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,
{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
25 sulfónico,
benzooxazol-2-il-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
30 amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
35 25. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por
amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
40 amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
45 amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-sulfónico,
50 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-amina,
{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido amida del ácido ciclobutanocarboxílico,
55 {2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
benzooxazol-2-il-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
60 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-amina,
amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-flúor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzooxazol-5-carboxílico,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
65

26. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25, dicho proceso consiste en:

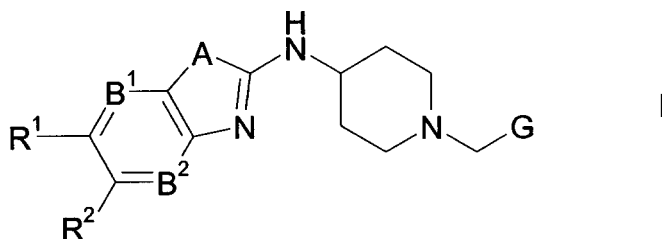
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que A, B¹, B², R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, con un aldehído de la fórmula



en la que G tiene los significados definidos anteriormente, empleando un agente reductor para obtener un compuesto de la fórmula



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

27. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

28. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 27 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del subtipo 5 de la SST.

29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

30. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para el uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del subtipo 5 de la SST.

31. Uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del subtipo 5 de la SST.

32. Uso según la reivindicación 31 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus, en especial la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos en la tolerancia de la glucosa, las complicaciones diabéticas micro- y macrovasculares, la diabetes mellitus de postrasplanteamiento en pacientes que sufren la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes gestacional, la obesidad, la enfermedad del intestino inflamado, por ejemplo la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, la mala absorción, las enfermedades autoinmunes, por ejemplo la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos cutáneos y las inmunodeficiencias.

33. Uso según la reivindicación 31 para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus, en especial la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos en la tolerancia de la glucosa.