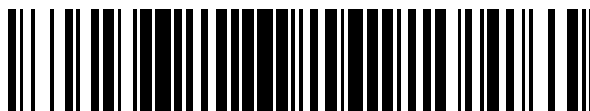


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 148**

51 Int. Cl.:
C07D 263/58 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07802300 .9**
96 Fecha de presentación: **13.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2066647**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Benzoxazoles y oxazolopiridinas útiles como inhibidores de las quinasas Janus**

30 Prioridad:
15.09.2006 EP 06120733

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**GERSPACHER, Marc;
FURET, Pascal y
VANGREVELINGHE, Eric**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 377 148 T3

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

DESCRIPCIÓN

Benzoxazoles y oxazolopiridinas útiles como inhibidores de las quinasas Janus

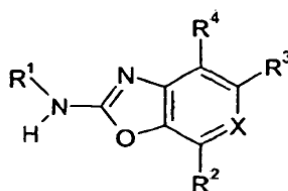
La invención se relaciona con compuestos de benzoxazol disustituidos en 2,7 y de oxazolo[5,4-]piridina disustituidos en 2,4 de la fórmula I dada más abajo, así como sales de los mismos, procesos para preparación de los mismos, estos compuestos para uso en el tratamiento (incluyendo profilaxis) del cuerpo animal, especialmente humano (especialmente con respecto a una enfermedad proliferativa) compuestos solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales para uso en el tratamiento especialmente de una enfermedad mediada por una proteína tirosina quinasa (tal como una enfermedad tumoral) o para la manufactura de una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de tal enfermedad, un método para el tratamiento de tal enfermedad y una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad como se menciona.

Las quinasas Janus (JAKs) forman una familia de proteínas tirosina quinasas intracelulares con cuatro miembros, JAK1, KAK2, JAK3 y TYK2. Estas quinasas son importantes en la mediación de la señalización del receptor de citoquina que induce diversas respuestas biológicas incluyendo la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Los experimentos de inactivación en ratones han mostrado que los JAK son entre otras cosas importantes en la hematopoyesis. Además, el JAK2 ha sido conocido por estar implicado en enfermedades mieloproliferativas y cánceres. La activación de JAK2 por el reordenamiento de cromosomas y/o la pérdida de los reguladores de la ruta negativa JAK/STAT (STAT = transducción de señal y factores de activación) se ha observado en enfermedades malignas hematológicas así como en ciertos tumores sólidos.

La WO 2004/099204 A describe las imidazol y tiazolopiridinas, diferentes de los compuestos de la presente invención, como inhibidores de la quinasa JAK3.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de benzoxazol sustituidos en 2,7 y oxazolo[5,4-c]piridina disustituidos en 2,4 de la fórmula I, descritos más abajo, tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben, por ejemplo, la actividad de la tirosina quinasa de quinasas de Janus, tal como quinasa JAK2 y/o JAK3 (pero también JAK-1) por lo tanto, los compuestos de la fórmula I son adecuados para, por ejemplo, usarse en el tratamiento de enfermedades dependiendo de la actividad de la tirosina quinasa de JAK2 (y/o JAK3) quinasa, especialmente enfermedades proliferativas tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis con metaplasia mieloide. A través de la inhibición de la quinasa JAK-3, los compuestos de la invención también tienen utilidad como agentes inmunosupresores, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades tales como rechazo de trasplante de órganos, lupus eritematoide, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y complicaciones de diabetes tipo 1.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I



(I)

en donde

X es N o CR⁵, en donde R⁵ es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

R¹ es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y

R² es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido el cual está enlazado a través de un átomo de carbono (al carbono en la posición 7 del anillo benzoxazol en la fórmula I o (si X es N) al carbono en la posición 4 en el anillo oxazolopiridina de la fórmula I);

R³ es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R⁴ es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

o sales de los mismos

y excluyendo los compuestos [1-(3,5-d)etoxi-4-fluoro-bencil]- piperidin-4-il] -(7-feni)-benzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il)- amina.

Preferiblemente, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I en donde

X es CR5 o N, en donde R5 es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

5 R1 es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente R1 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, indolilo, dihidroindolilo o oxo-dihidroindolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo-pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7--alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxotiomorfolino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro,

25 R2 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, pirazolilo, tiofenilo, indolilo, dihidroindolilo, oxo-dihidroindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o 1H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, hidroxil-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo-pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alcanoil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, pirrolidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, morfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, tiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanoilo o C3-C10-cicloalquil)- oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxotiomorfolino-C1-C7-alquilo, imidazol-1-il-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilcarbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N.Ndi-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil]- piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,Ndi-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, S-oxo-tiomorfolinosulfonilo, S,S-dioxotiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro,

preferiblemente en la posición meta(más preferiblemente una vez), meta (preferiblemente hasta una vez) y en la para.

50 R3 es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R4 es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

y excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenilbenzaoxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 También preferiblemente, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I en donde

X es CR5 o N, en donde R5 es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

R1 es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido,

- 5 R2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o 1H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonilamino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfinil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinossulfonilo, tiomorfolinossulfonilo, ciano y nitro, preferiblemente en la posición meta (más preferiblemente una vez), meta (preferiblemente hasta una vez) y en la para. C7-alquil)- carbamoilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinossulfonilo, tiomorfolinossulfonilo, ciano y nitro, preferiblemente en la posición meta (más preferiblemente una vez), meta (preferiblemente hasta una vez) y en la para.

R3 es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R4 es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno

y excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenilbenzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina,

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I en donde

X es CR5 o N, en donde R5 es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

R1 es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido,

- 25 R2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o 1H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonilamino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfinil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi. amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinossulfonilo, tiomorfolinossulfonilo, ciano y nitro,

R3 es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R4 es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

- 35 y excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenilbenzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La relación se relaciona muy especialmente con un compuesto de la fórmula I, en donde

X es CH o N;

- 40 R1 es fenilo, (especialmente 3,4,5-)trimetoxifenilo*, (especialmente 3,4- o 3,5-)dimetoxifenilo*, (especialmente 4-)morfolinofenilo, (especialmente 4-) N-(2-metoxietil)- carbamoilfenilo*, o (especialmente 4-)N,N-(2-dimetilamino-etil)- carbamoilfenilo*, (especialmente 4-)dimetilaminocarbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)-(preferiblemente 4-)-(2-metoxi-etilpiperazin- (especialmente 1-)-il- (especialmente 3-)-metil-fenilo, (especialmente 4-)-pirrolidin-1-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 3-) metil- (especialmente 4-)-4-metilpiperazin-1-carbonil-fenilo, (especialmente 3- o 4-)-4-metil-piperazin-1-il-fenilo*, (especialmente 4-)-4-etilpiperazin-1-il- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)-4-metilpiperazin-1-il- (especialmente 3-) ciano-fenilo, (especialmente 4-)-piperazin-1-il-fenilo, (especialmente 4-)-4-ciclopropil-piperazin-1-il-fenilo, (especialmente 4-)-4-(2-dimetilaminoetil)- operazin-1-il- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)-4-

- isopropil-piperazin-1-il)- (especialmente 3-) metilfenilo*, (especialmente 4-)N,N-dietilaminocarbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)4-etilpiperazin-1-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-)-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-)N-metilaminocarbonil- (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 4-)4-(3,3,3-trifluoropropil)- piperazin-1-il- (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 4-)4-(2-(N',N'-dimetilamino)etil-aminocarbonil- (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 4-)-metanosulfonil-fenilo*, (especialmente 4-)[(especialmente 2-)-oxo-pirrolidin-1-il] -fenilo, (especialmente 4-)N,N-dietilaminocarbonil- (especialmente 3-) metoxifenilo, (especialmente 3-)-4-metilpiperazin-1-il- (especialmente 4-) metil-fenilo, (especialmente 3-)-4-metilpiperazin-1-il- (especialmente 4-) metoxi-fenilo*, (especialmente 3- o 4-)-morfolinometil- (especialmente 4- o 3-) metil-fenilo, (especialmente 2-)acetilamino-indan- (especialmente 5-)ilo, (especialmente 2-)-oxo-2,3-dihidroindol- (especialmente 5-)ilo, (especialmente 4-) metilsulfonilfenilo, (especialmente 4-) metoxifenilo, (especialmente 4-) metil- (especialmente 3-) metoxifenilo, (especialmente 4-) -N-(2-metoxietil)- aminocarbonil-fenilo, (especialmente 4-)N,N-dimetilcarbamoil-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilamino-fenilo, (especialmente 4-) metoxicarbonil- (especialmente 3-) metoxi-fenilo, (especialmente 4-)N,N-dimetilcarbamoil- (especialmente 3-) metoxi-fenilo, (especialmente 4-)(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente on-(2-(N',N'-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, 1,3-dimetil-oxo-1H-piridin-5-ilo, (especialmente 3- o 4-) morfolino- (especialmente 4- o 3-) metilfenilo*, (especialmente 4-) morfolinometil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-) morfolin-1-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-) -N-2-(metoxietil) aminocarbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-) -N-(3-N'.N'-dimetilaminopropil) amino-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente metil- (especialmente 6-) metoxi-piridin-3-ilo, (especialmente 4-)dimetilcarbamoil- (especialmente 3,5-)dimetil-fenilo, (especialmente 4-)dimetilcarbamoil- (especialmente 3-)etil-fenilo, (especialmente 4-)-(4-)N,N-dimetilcarbamoil- (especialmente 3-) metil-fenilo o (especialmente 4-) morfolino- (especialmente 3-) ciano-fenil;
- R2 es fenilo, (especialmente 4-) metilfenilo, (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 2-) metilfenilo, (especialmente 4-)-hidroximetil-fenilo, (especialmente 4-) aminometil-fenilo, (especialmente 3-) aminometil-fenilo, (especialmente 4-)acetilaminometil-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilaminometil-fenilo, (especialmente 3-)acetilaminometil-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilaminometil-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilaminometil-fenilo, (especialmente 4-)(Nmetilcarbamoil)- metilfenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilmetil-fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilmetilfenilo, (especialmente 3-)clorofenilo, (especialmente 3-)hidroxifenilo, (especialmente 4-) metoxifenilo, (especialmente 3-) metoxifenilo*, (especialmente 2-) metoxifenilo, (especialmente 4-) aminofenilo, (especialmente 3-) aminofenilo, (especialmente 2-) aminofenilo, (especialmente 3-)N-metilamino-fenilo, (especialmente 4-)N,N-dimetilaminofenilo*, (especialmente 4-)acetilaminofenilo, (especialmente 3-)acetilamino-fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilamino-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilamino-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilamino-fenilo*, (especialmente 4-)carbamoilfenilo, (especialmente 3-)carbamoilfenilo, (especialmente 4-)(N-metil-carbamoil)- fenilo, (especialmente 4-)(N,N-dimetil-carbamoil)- fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilfenilo*, (especialmente 3-) metanosulfonilfenilo, (especialmente 4-)sulfamoilfenilo*, (especialmente 4-)(Nmetilsulfamoil)- fenilo*, (especialmente 4-) [N,N-(dimetil)- sulfamoil)- fenilo, (especialmente 4-) morfolinosulfonilfenilo, (especialmente 4-) cianofenilo, (especialmente 3-) cianofenilo, (especialmente 3-)nitrofenilo, (especialmente 3-) amino-4-metil-fenilo, (especialmente 3-) amino-4-metoxifenilo, (especialmente 3-) amino-4-clorofenilo, (especialmente 4-) metoxi-3-nitrofenilo, (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo, (especialmente 3-) metil- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-ilmetilfenilo*, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 3-)trifluorometil- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-)[(preferiblemente 4-)acetil-piperazin-1-il]metil-fenilo, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-)(preferiblemente 4-)piperazin-1-il]metilfenilo, (especialmente 4-)[(preferiblemente 4-) metil-piperazin-1-il]metil-fenil. (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-)[(especialmente 3-)-oxo-piperazin-1-il]metil-fenilo (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-)[(preferiblemente 4-) metil- (especialmente 3-)-oxo-piperazin-1-il]metil-fenilo, (especialmente 4-)imidazol-1-ilmetil-fenilo, (especialmente 4-)-4-metilpiperazin-1-carbonil-fenilo, (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 2- o 3-) fluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonilfenilo*, (especialmente 3-) metil- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo, (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonil-fenilo, (especialmente 3-)-fluoro- (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 4-) morfolin-4-carbonilmetilfenilo*, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonilmetil-fenilo*, [(especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-(1,1,dimetil)- metil)-fenilo, (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilmetil-fenilo*, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilmetil-fenilo*, 2H-pirazol- (especialmente 3-)ilo, (especialmente 5-)N-metilcarbamoil-tiofenilo, (especialmente 4-)piridilo, (especialmente 3-)piridilo, (especialmente 2-)piridilo, (especialmente 6-) metoxi-piridin- (especialmente 3-)ilo, 1H-benzoimidazol- (especialmente 5-)ilo, quinolin- (especialmente 6-)ilo o isoquinolin- (especialmente 4-)ilo,

(donde se prefieren las unidades estructurales marcadas con un asterisco (*), como las unidades estructurales donde se da la posición después de "especialmente") y

cada uno de R3 y R4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se relaciona especialmente también con un compuesto de la fórmula I, en donde

X es CH o N;

- 5 R1 es (especialmente 3,4,5-)trimetoxifenilo, (especialmente 3,4- o 3,5-)dimetoxifenilo, (especialmente 4-) morfolinofenilo, (especialmente 4-) N-(2-metoxietil)- carbamoilfenilo, o (especialmente 4-)N,N-(2-dimetilamino-etil)- carbamoilfenilo,

10 R2 es fenilo, (especialmente 4-) metilfenilo, (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 2-) metilfenilo, (especialmente 4-) aminometil-fenilo, (especialmente 3-) aminometil-fenilo, (especialmente 4-)acetilaminometil-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilaminometil-fenilo, (especialmente 3-)acetilaminometil-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilaminometilfenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilaminometil-fenilo, (especialmente 4-)(N-metilcarbamoil)- metilfenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilmetilfenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilmetilfenilo, (especialmente 3-)clorofenilo, (especialmente 3-)hidroxifenilo, (especialmente 4-) metoxifenilo, (especialmente 3-) metoxifenilo*, (especialmente 2-) metoxifenilo, (especialmente 4-) aminofenilo, (especialmente 3-) aminofenilo, (especialmente 2-) aminofenilo, (especialmente 3-)N-metilamino-fenilo, (especialmente 4-)N,N-dimetilamino-fenilo, (especialmente 4-)acetilamino-fenilo, (especialmente 3-)acetilamino-fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilamino-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilamino-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilamino-fenilo*, (especialmente 4-)carbamoilfenilo, (especialmente 3-) carbamoilfenilo, (especialmente 4-)(N-metil-carbamoil)- fenilo, (especialmente 4-)(N,N-dimetil-carbamoil)- fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilfenilo*, (especialmente 3-) metanosulfonilfenilo, (especialmente 4-) sulfamoilfenilo*, (especialmente 4-)(N-metilsulfamoil)- fenilo, (especialmente 4-)[N,N-(dimetil)- sulfamoil]-fenilo, (especialmente 4-) morfolinosulfonilfenilo, (especialmente 4-) cianofenilo, (especialmente 3-) cianofenilo, (especialmente 3-)nitrofenilo, (especialmente 3-) amino-4-metil-fenilo, (especialmente 3-) amino-4-metoxifenilo, (especialmente 3-) amino-4-clorofenil. (especialmente 4-) metoxi-3-nitrofenilo, 2H-pirazol- (especialmente 3-)ilo, (especialmente 5-)Nmetilcarbamoilfenilo, (especialmente 4-)piridilo, (especialmente 3-)piridilo, (especialmente 2-)piridilo, (especialmente 6-) metoxipiridin- (especialmente 3-)ilo, 1H-benzoimidazol- (especialmente 5-)ilo, quinolin- (especialmente 6-)ilo o isoquinolin- (especialmente 4-)ilo, (donde se prefieren especialmente las unidades estructurales marcadas con un asterisco (*), como son las unidades donde se da la posición después de "especialmente") y cada uno de R3 y R4 es hidrógeno;

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se relaciona en especial a compuestos de la fórmula I dados en los ejemplos, así como con los métodos de manufactura descritos aquí.

35 Los términos generales utilizados aquí anteriormente y de aquí en adelante tienen preferiblemente dentro del contexto de esta descripción los siguientes significados, a menos que se establezca otra cosa (donde uno o más hasta todas las expresiones más generales en realizaciones caracterizadas como preferidas anteriormente o más abajo pueden remplazarse con una definición más específica, llevando así a una realización más preferida de la invención, respectivamente):

40 Cuando se usa la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo, un compuesto individual, una sal individual). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo en una formulación farmacéutica esté presente más de un compuesto de la fórmula I (o una sal del mismo).

Cualquier átomo de carbono asimétrico (por ejemplo en compuestos de la fórmula I que portan un sustituyente con un átomo de carbono asimétrico) puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R, S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los compuestos pueden estar presentes así como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereómeros de enantiómeros puros.

45 La invención también se relaciona con tautómeros cuando las formas tautoméricas son posibles.

El prefijo "inferior" o "C₁-C₇" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificaciones sencillas o múltiples.

50 C₁-C₇-alquilo es preferiblemente un alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente un alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo; propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

Halógeno (o halo) es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

Que un heterociclilo esté enlazado a través de un átomo de carbono de anillos significa que no está enlazado a través de un átomo de nitrógeno al resto de la molécula en la fórmula I (esto es, a la posición 7 del anillo benzoxazol central o si X es N a la posición 4 del anillo oxazolopiridina central).

- 5 En arilo no sustituido o sustituido, arilo es preferiblemente una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono de anillo, más preferiblemente con 6 a 10 átomos de carbono de anillo, tal como fenilo o naftilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta 3, más preferiblemente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de heterociclilo no sustituido o sustituido como se describe más abajo, especialmente pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tal como oxopirrolidino, C1-C7-alquilpirrolidinilo, 2,5-di-(C1-C7-alquil)pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(C1-C7-alquil)-pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, C1-C7-alquilpirazolidinilo, piridinilo, C1-C7-alquilpiperidinilo, piperidino, piperidino sustituido con amino o N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, fenilo, C1-C7-alcanoilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino, piperidinilo no sustituido o sustituido con N-alquilo inferior enlazado a través de un átomo de carbono de anillo, piperazino, alquilo inferior piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxotiomorfolino; C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonilamino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, fenilo, naftilo, mono a tri-[C1-C7-alquilo, halo y/o ciano]-fenilo o mono a tri-[C1-C7-alquilo, halo y/o ciano]-naftilo; C3-C8-cicloalquilo, mono a tri-[C1-C7-alquilo y/o hidroxil]-C3-C8-cicloalquilo; halo, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxil inferior-alcoxi inferior-alcoxi inferior, halo-C1-C7-alcoxi, fenoxil, naftiloxil, fenil- o naftil-alcoxi inferior; amino-C1-C7-alcoxi, alcanoiloxil inferior, benzoiloxil, naftoiloxil, formilo (CHO), amino, N-mono o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carboxil, alcoxi inferior carbonilo, e.g.; fenil- o naftil-alcoxi inferior carbonilo, tal como benciloxilcarbonilo; C1-C7-alcanoilo, tal como acetilo, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, tal como carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior y hidroxil-alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenil- o naftiltio, fenil o naftil-alquiltio inferior, alquilo inferior feniltio, alquilo inferior -naftiltio, halógeno-alquilo inferior mercapto, sulfo (-SO₃H), alcanosulfonilo inferior, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno- alquilsulfonilo inferior, tal como trifluorometanosulfonilo; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido-C1-C7-alquilo, especialmente azidometilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinossulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro; donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxil o naftoxil) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente o alquilo sustituido (o también de arilo, heterociclilo sustituido, etc., mencionados aquí) es por sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta 3, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes seleccionados independientemente de halo, especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, halo alquilo inferior, tal como trifluorometilo, hidroxil, alcoxi inferior, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior y/o C1-C7-alcanoil)- amino, nitro, carboxil, alcoxi inferiorcarbonilo, carbamoilo, ciano y/o sulfamoil.
- 35 En una realización preferida, los sustituyentes de arilo sustituido son hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, hidroxil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo- pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, (C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanoilo o C3-C10-cicloalquil)- oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxotiomorfolino-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alcanoil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, imidazol-1-il-C1-C7-alquilo, pirrolidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, morfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, tiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinossulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, S-oxo-tiomorfolinosulfonilo, S,S-dioxotiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro.

- 60 En el caso de R1, arilo no sustituido o sustituido preferiblemente fenilo, naftilo o indanilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo- pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-

5 cicloalquil-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)- C1-C7-alquil] - piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfinilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro; por ejemplo, puede ser preferiblemente fenilo o naftilo que es sustituido con uno o más, especialmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de C1-C7-alcoxi, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo y/o C1-C7-alkiloxi-C1-C7-alquil)- carbamoilo, N-mono o N,N-di-[[no sustituido. N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- sustituido]-carbamoilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, piperidino, piperazino, N-C1-C7-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxotiomorfolino y S,S-dioxotiomorfolino, en el caso de R2, arilo no sustituido o sustituido preferiblemente fenilo o naftilo que es no sustituido o sustituido con uno o más, especialmente hasta tres, más especialmente hasta dos, sustituyentes, preferiblemente no en posición orto, más preferiblemente con no más de un sustituyente en posición meta, lo más preferiblemente con un sustituyente en posición meta y/o un sustituyente en posición para, lo más preferiblemente con un sustituyente en posición meta o especialmente un sustituyente en posición para, donde los sustituyentes son seleccionados independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C,-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonil-amino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro.

30 En el caso de arilo sustituido o no sustituido R2, R2 es preferiblemente fenilo el cual no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, hidroxil-C1-C7-aquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosuffonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo-pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C1-C10-cicloalquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] - piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alcanoil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, pirrolidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, morfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, tiomorfofin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanoilo o C3-C10-cicloalquil)- oxopiperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-C1-C7-alquilo, imidazol-1-il-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alky))-amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfinilo, sulfamoilo, N-mono- o N,Ndi-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, S-oxo-tiomorfolinosulfonilo, S,S-dioxotiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro,

55 Preferiblemente en la posición meta, (más preferiblemente una vez) en meta (preferiblemente hasta una vez) y en para o en la posición para.

60 En un heterociclilo no sustituido o sustituido, heterociclilo es preferiblemente un radical heterocíclico que es insaturado (igual porta el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el anillo), saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención un anillo bicíclico o tricíclico; y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, lo más preferiblemente de 4 a 10, y lo más preferiblemente 6 átomos de anillo; donde uno o más, preferiblemente 1 a 4, especialmente 1 o 2, átomos de carbono de anillos están remplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo el anillo enlazante preferiblemente de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos de anillo;

radical heterocíclico (heterociclilo) que está no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de los sustituyentes definidos más arriba para alquilo sustituido; y donde heterociclilo es especialmente un radical heterociclilo seleccionado del grupo consistente de oxiranil azirínilo, aziridinilo, 1,2-oxatolano, tienilo (= tiofenil), furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizínilo, azepanilo, diazepanilo, especialmente 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo[1,3]-dioxol-5-ilo y 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, siendo cada uno de estos radicales no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta 3, sustituyentes seleccionados de aquellos mencionados anteriormente para arilo sustituido y/o de oxo.

En el caso de R¹, un heterociclilo no sustituido o sustituido es preferiblemente pirrolilo, oxo-pirrolilo, 2,3-dihydroindolilo, 2-oxo-2,3-dihydroindolilo o 1H-piridin-2-onilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de los mencionados anteriormente para arilo R¹ no sustituido o sustituido.

En el caso de R², heterociclilo no sustituido o sustituido es preferiblemente piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolidino, isoquinodínilo o 1H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente de las mencionadas anteriormente como sustituyentes para arilo R², o especialmente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)-carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcano-sulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro.

X es preferiblemente CH (especialmente para inhibidores JAK2 de la fórmula I) o preferiblemente N (especialmente para inhibidores JAK3 de la fórmula I).

En R², preferiblemente no más de un sustituyente (sí está presente un sustituyente) está presente en la posición orto y en la posición meta. Esto es, el sustituyente o sustituyentes está o están presentes preferiblemente en la posición para y no más que uno está presente en la posición orto y meta.

Como R³ y R⁴, se prefiere especialmente hidrógeno, respectivamente.

“Tratamientos” incluye tanto tratamiento profiláctico como terapéutico.

Las enfermedades mediadas por la proteína tirosina quinasa (especialmente quinasa JAK2 y/o quinasa JAK3) son especialmente trastornos tales que responden de una manera beneficiosa (por ejemplo, mejora de uno o más síntomas, retardo de la aparición de la enfermedad, hasta una cura temporal o completa de una enfermedad) a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente la inhibición de una quinasa JAK (preferiblemente JAK2 y/o JAK3) o TYK2, más especialmente en la inhibición de la quinasa JAK2 (entre las cuales pueden mencionarse las enfermedades que van a ser tratadas, especialmente enfermedades proliferativas tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis con metaplasia mieloide), y/o quinasa JAK3 (donde preferiblemente el tratamiento (por ejemplo por inmunosupresión) de enfermedades tales como rechazo al trasplante de órganos, lupus eritematoides, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y complicaciones de la diabetes tipo 1 se mencionan como preferidas.

Sales (las cuales, que se entienden como “sales de los mismos” o “una sal de los mismos” pueden presentarse solas o en mezcla con los compuestos libres de la fórmula I) son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, y compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fumárico o ácido metanosulfónico.

Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sean aplicables en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estos son preferidos.

A la vista de la cercana relación entre los compuestos novedosos en forma libre y los que están en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que puedan utilizarse como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres de aquí en adelante y anteriormente se debe entender como referencia también a las correspondientes sales, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos de la fórmula I tienen por lo tanto propiedades farmacológicas valiosas, tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo.

Inhiben diversas proteínas tirosina quinasas y especialmente la tirosina quinasa receptora de JAK2 y/o JAK3.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa del receptor de JAK2 puede demostrarse como sigue ("método alternativo al dado en los ejemplos"):

El baculovirus incluyendo el dominio de aminoácidos ASP751-VAL1129 de la proteína JAK2 es obtenible en ProQuinase, Freiburg, Alemania. El virus se escala como sigue: el medio que contiene virus se recolecta del cultivo de células transfectadas y se utiliza para infección con el fin de incrementar su título. Los medios que contienen virus obtenidos después de dos rondas de infección se utilizan para expresión de la proteína a gran escala. Para expresión de la proteína a gran escala se siembran placas de cultivo de tejidos redondas de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectan con 1 mL de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOIs). Después de tres días las células se raspan de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Las pellas de células de 10-20 placas de 100 cm² se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis enfriado con hielo (tris-HCl 25mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, NP 40 1%, DTT 1 mM, MSF 1 mMP) las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos y luego se centrifugan a 5000 rpm durante 20 minutos. La proteína se purifica cargando el lisado de células centrifugadas sobre una columna de 2 mL de glutatina-sefarosa y se lava tres veces con 10 mL de tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2mM, DTT 1 mM, NaCl 200mM. Las proteínas marcadas con GST son eluidas por 10 aplicaciones (1 mL cada una) de tris-HCl 25 mM, pH 7.5, glutatona reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y se almacenan a -70°C.

La actividad de la JAK2 se prueba en la presencia o ausencia de un inhibidor midiendo la incorporación del 33P de [γ 33P] ATP en sustratos apropiados [García-Echeverría C, Pearson MA, Marti A, et al (2004) in vivo antitumor activity of NVP-AEW541 - A novel, potent, y selective inhibitor of the IGF-IR kinase. *Cancer Cell*; 5: 231-239]. El compuesto de prueba se disuelve en DMSO (10 mM) y se almacena a -20°C. Se hacen diluciones seriadas nuevas en DMSO y están concentradas 1000 veces más que las soluciones de prueba ("placas de predilución"). Se diluyen adicionalmente con agua pura para producir (placas maestras) que contienen soluciones de prueba concentradas tres veces en DMSO al 3%. El volumen final de la prueba es 30 μ L, que contiene 10 μ L de la solución de prueba (DMSO al 1%), mezcla de prueba de 10 μ L que incluye los componentes de prueba descritos por García-Echeverría (2004) y en la siguiente sección también 10 μ L de enzima. Las etapas de pipeteo pueden programarse para llevarse a cabo bien con los robots MultiPROBE Lix, MultiPROBE IILx o HamiltonSTAR en un formato de 96 pozos.

Las pruebas de proteína quinasas se llevan a cabo como se describen en detalle por García-Echeverría (véase más arriba). La prueba para JAK2 se lleva a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 minutos (método de enlazamiento por filtración) o 30 minutos (placas instantáneas) en un volumen final de 30 μ L incluyendo los siguientes componentes: 300 ng de GST-JAK2, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1.0 mM MnCl₂, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3 μ g/mL poly(Glu, Tyr) 4:1, 1 % DMSO y 1.0 PM ATP (γ -[³³P]-ATP 0.1 PCi); las pruebas se terminan mediante la adición de 20 μ L de EDTA 125mM. La captura de los péptidos fosforilados mediante el método de enlazamiento por filtración se lleva a cabo como sigue: 40 μ L de la mezcla de reacción se transfieren sobre membranas Immobilon-PVDF previamente sumergidas durante 5 minutos en metanol, se lavan con agua, luego se enjuaga durante 5 minutos con H₃PO₄ al 0.5% y se monta sobre un distribuidor al vacío con fuente de vacío desconectada. Después de sembrar todas las muestras, se conecta el vacío y cada pozo se enjuaga con 200 μ L de H₃PO₄ al 0.5%. Las membranas libres son retiradas y lavadas cuatro veces sobre un agitador con H₃PO₄ al 1.0%, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después del secado a temperatura ambiente, montadas sobre un marco de 96 pozos Packard Top Count y la adición de 10 μ /pozo de Microscint. Las placas se sellan posteriormente y se cuentan en un contador de centelleo de microplaca (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Bruselas, Bélgica).

Las pruebas para el método de placa instantánea se llevan a cabo en un volumen total de 30 μ L a temperatura ambiente en placas instantáneas convencionales de 96 pozos. La reacción se detiene después de 30 minutos mediante la adición de 20 μ L de EDTA 125 mM. Las placas de ensayo se lavan entonces tres veces con PBS y se secan a temperatura ambiente. Las placas se sellan y cuentan en un contador de centelleo de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS). Se calculan los valores IC₅₀ mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición del compuesto bien sea en duplicado, a cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 μ M) o como un IC₅₀ de 8 puntos individuales que comienza en 10 μ M seguido por diluciones 1:3. Con compuestos de acuerdo con la invención, pueden encontrarse valores de IC₅₀ en el rango de 5 nM a 5 μ M con compuestos de la fórmula I.

Alternativamente se hacen los siguientes ensayos.

1: Pruebas de quinasa JAK (“prueba de lanceta”)

La actividad enzimática de JAK-2 o JAK-3 se determina utilizando una tecnología de transferencia de energía por fluorescencia resuelta en el tiempo. La fosforilación de un sustrato de péptido biotinilado sintético (GGEEEEYFELVKKKK SEQ ID NO: 3) bien sea por JAK-2 o JAK-3 en presencia de ATP se cuantifica utilizando anticuerpo antifosfotirosina marcado con Europio y enzimas JAK-2 y JAK-3 de Estreptavidin-Alofocianina usadas en tres pruebas que contienen el dominio de quinasa (dominio JH-1) de las proteínas de longitud total y se utilizan como proteínas de fusión de glutatona S-transferasa (GST).

Los inhibidores se disuelven en dimetil sulfóxido (DMSO). Las diluciones se preparan en DMSO al 90% seguida por etapas de diluciones adicionales según se requiera para llevar a cabo una respuesta a la concentración de 8 puntos.

La mezcla de reacción consiste de 5 μL de compuesto diluido, 10 μL de regulador de prueba y 5 μL de la solución enzimática. Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detiene mediante la adición de EDTA. Para la detección del producto se agregan anticuerpo antifosfotirosina y estreptavidin-APC y después de 60 minutos las muestras se miden en un lector EnVision 2102 Multilabel Reader (Perkin Elmer, Inc., Wellesley, MA, Estados Unidos, en lo sucesivo denominado “Perkin Elmer”) con longitud de onda de citación de 320 nm y emisión a 665 nm.

Alternativamente, las pruebas de quinasa se llevan a cabo como se describe en detalle por García-Echeverría et al [(2004), Cancer Cell, 5: 231-239], en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 minutos (método de enlazamiento por filtración) o 30 minutos (planchas instantáneas) en un volumen final de 30 μL incluyendo los siguientes componentes: GST-JAK-2 o GST-JAK-3, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0-1.0 mM MnCl_2 , 1-10 mM MgCl_2 , 1 mM ditioneitol (DTT), 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ poly(Glu, Tyr) 4:1, 1 % DMSO y 1.0 μM ATP (γ -[^{33}P]-ATP 0.1 μCi); las pruebas se terminan mediante la adición de 20 μL de tetraacetato de etilendiamina (EDTA) 125 mM. La captura de los péptidos fosforilados por el método de enlazamiento por filtración se lleva a cabo como sigue: Se transfieren 40 μL de la mezcla de reacción sobre membranas Immobilon-PVDF sumergidas previamente durante 5 minutos en metanol, se enjuaga con agua y luego se enjuaga durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5% y se montan sobre un distribuidor de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de sembrar todas las muestras, se conecta al vacío y cada pozo se enjuaga con 200 μL H_3PO_4 al 0.5%. Las membranas libres se retiran y se lavan 4 veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1.0%, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después del secado a temperatura ambiente, montadas sobre un marco de 96 pozos Packard TopCount (ahora PerkinElmer) y la adición de 10 μL /pozo de Microscint (PerkinElmer). Las placas se sellan posteriormente y se cuentan en un contador de centelleo de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Bruselas, Bélgica).

En estas pruebas, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} de cerca de 0.1 a 1000 nM.

2. Pruebas de JAK-2 y JAK-3 (pruebas de quinasa en enlazamiento por filtración/placa instantánea)

Actividades de la enzima: Las actividades de la enzima se miden mezclando 10 μL de una solución de compuesto concentrada 3 veces con 10 μL de la mezcla de sustrato correspondiente (sustrato peptídico, ATP y γ - ^{33}P ATP) y las reacciones se inician mediante la adición de 10 μL de una solución concentrada 3 veces de GST-JAK-2 y GST-JAK-3, respectivamente, en regulador de prueba. Las reacciones enzimáticas se detienen mediante la adición de 20 μL de EDTA 125 mM. La incorporación de ^{33}P en los sustratos se cuantifican por un método de enlazamiento por filtración (FB) o placa instantánea (FP): Reacción de quinasa: Las pruebas se llevan a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 minutos (FB) en un volumen final de 30 μL incluyendo los siguientes componentes:

JAK-2: 200 ng GST-JAK-2, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1.0 mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ poly-EY, 1% DMSO y 1.0 μM ATP (γ -[^{33}P]-ATP 0.1 μCi);

JAK-3: 15 ng GST-JAK-3, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 1% DMSO, 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ poly-EY y 3,0 μM ATP (γ -[^{33}P]-ATP 0.1 μCi);

Método de enlazamiento por filtración: La captura de los péptidos fosforilados por el método FB se lleva a cabo como sigue: 40 μL de la mezcla de reacción detenida se transfirieron sobre membranas Immobilon-PVDF (Millipore, Eschborn, Alemania) sumergidas previamente durante 5 minutos en metanol, enjuagadas con agua, sumergidas durante 5 minutos en H_3PO_4 al 0.5% y montadas sobre un distribuidor de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de sembrar, se conecta al vacío y cada pozo se enjuaga con 200 μL de H_3PO_4 al 0.5%. Las membranas libres se retiran y se lavan 4 veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1% y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después del secado, montadas sobre un marco de 96 pozos Packard TopCount, y la adición de 10 μL /pozo de MicroscintTM. Eventualmente las placas se sellan y recuentan en un contador de centelleo de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS).

Método de la placa instantánea: Para la captura de los sustratos fosforilados (60 minutos, temperatura ambiente), se usan FPs estándar de 96 pozos (esto es microplacas de poliestireno en las cuales el interior de cada pozo está recubierto permanentemente con una capa delgada de centelleante con base en poliestireno). Las placas de prueba

se lavan entonces tres veces con PBS y se secan a temperatura ambiente. Las placas se sellan y se cuentan en un contador de centelleo de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS).

Cálculo de IC₅₀: Se usa una ecuación logística de cuatro parámetros para calcular los valores IC₅₀ (IDBS XLift) de la inhibición porcentual de cada compuesto en 8 concentraciones (usualmente 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030, 0.010 y 0.003 µM).

Preferiblemente, se utiliza el sistema de prueba tal como se describe en el Ejemplo 186.

Preferiblemente, los valores de IC₅₀ en el rango de 0.1 nM a 10 µM, por ejemplo de menos de 3 nM a 5 µM, más preferiblemente de 0.1 nM a 1000 nM pueden encontrarse en los sistemas de prueba antes mencionados.

La actividad de los compuestos de la fórmula I también puede determinarse en vivo:

JAH-2 en vivo

El ensayo puede llevarse a cabo como lo describe G. Wernig, T. Mercher, R. Okabe, R. L. Levine, B. H. Lee, D.G. Gilliland, Blood First Edition paper, publicado en línea February 14, 2006; DOI 10, 1182/blood-2005-12-4824.

Sobre la base de estudios, un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra trastornos dependientes de la proteína quinasa, especialmente enfermedades proliferativas mediadas por la actividad de la quinasa JAK2,.

Además, puede inhibirse proteínas quinasas adicionales por compuestos de la presente invención, tales como Tyk 2, c-src, FLT-3, KDR y otros, para uno de los cuales hay sistemas de prueba conocidos en la técnica.

La dosificación del ingrediente activo que se va a aplicar a un animal de sangre caliente depende de una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico internista o veterinario de experiencia ordinaria puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La condición óptima en alcanzar la concentración de fármaco dentro del rango que produzca eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de un fármaco. La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se va a administrar a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, es preferiblemente desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 5 g, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.5 g por persona por día, dividida preferiblemente en 1 a 3 dosis individual las cuales pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de adultos.

Un compuesto de la fórmula I puede administrarse solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos alternados o suministrados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos. Un compuesto de la fórmula I puede adicionalmente o además ser administrado especialmente para terapia de tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o una combinación de estos. La terapia a largo plazo es posible igualmente puesto que es terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener al estatus del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo para pacientes en riesgo.

Así, un compuesto de la fórmula I puede ser utilizado para tener ventaja en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II, compuestos de microtúbulos activos; compuestos alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, compuestos que incluyen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que apuntan/disminuyen la actividad de una proteína o quinasa lipídica y adicionalmente compuestos antiangiogénicos; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de la gonadorelina; antiandrógenos, inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las formas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasomas; compuestos utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-allilaminogeldanamycin, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamycin, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomide (TEMODAL®); inhibidor de proteína de huso, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca,

5 PD181461 de Pfizer, leucovorin, aglomerantes de EDG, compuestos antileucemia, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de la S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Adicionalmente, de forma alternativa o adicional pueden utilizarse en combinación con otras metodologías de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o pueden utilizarse como radiosensibilizadores. También, en tratamientos antiinflamatorios y/o antiproliferativos, se incluye la combinación con fármacos antiinflamatorios. La combinación también es posible con sustancias farmacéuticas antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, NSAID o antagonistas de los receptores de quimioquina.

10 El término "inhibidor de aromatasa", tal como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, esto es, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Puede administrarse exemestano, por ejemplo en la forma como es comercializado, bajo la marca comercial AROMASIN. Formestane puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial LENTARON. Fadrozole puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial AFEMA. Anastrozole puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ARIMIDAX. Letrozole puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. Aminoglutetimida puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos a receptores de hormonas, por ejemplo tumores de seno.

25 El término "antiestrógeno", tal como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de los estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y raloxifene clorhidrato. Tamoxifen puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial NOLVADEX. Raloxifene clorhidrato puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial EVISTA. Fulvestrant puede formularse como se divulga en US 4,659,516 o puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos a receptores de estrógeno, por ejemplo, tumores de seno.

30 El término "antiandrógeno" tal como se utiliza aquí se relaciona con cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a bicalutamida (Casodex), que puede ser formulada por ejemplo como se divulga en US 4,636,505.

35 El término "agonista de gonadorrelina" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelín y acetato de goserelín. El goserelín está descrito en la US 4,100,274 y puede administrarse, por ejemplo, en la forma que es comercializado, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOLADEX. El abarelix puede ser formulado, por ejemplo, como se divulga en US 5,843,901.

40 El término "inhibidor de la topoisomerasa I" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, gimatecan, irinotecan, camfotecan y sus análogos, 9-nitrocamfotecina y el conjugado macromolecular camfotecina PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804). El irinotecan puede administrarse, por ejemplo en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo el nombre comercial CAMPTOSAR. El topotecan puede administrarse, por ejemplo en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca comercial HYCAMTIN.

45 El término "inhibidor de topoisomerasa II", tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicin, epirubicin, idarubicin y nemorubicin, las antraquinonas mitoxantrone y losoxantrone, y las podofilotoxinas etoposide y teniposide. Etoposide puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ETOPOPHOS. Teniposide puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. Doxorubicin puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. Epirubicin puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial FARMORUBICIN. Idarubicin puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ZAVEDOS. Mitoxantrone puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial NOVANTRON.

55 El término "compuesto activo en microtúbulos" se relaciona con compuestos estabilizadores de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de la microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, vinca alcaloides, e.g., vinblastine, especialmente vinblastine sulfato, vincristine especialmente vincristine sulfato, y vinorelbine, discodermolides, cochicine y epothilones y derivados de los mismos, e.g. epothilone B o D o derivados de los mismos. Paclitaxel puede administrarse e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. TAXOL. Docetaxel puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa,

5 e.g. bajo la marca comercial TAXOTERE. Vinblastine sulfato puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.. Vincristine sulfato puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo como se divulga en US 5,010,099. También se incluyen los derivados de Epatolona que se divulgan en WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente la Epatolona A y/o B.

10 El término "compuesto alquilante" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida, melphalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Ciclofosfamida puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial CICLOSTIN. Ifosfamida puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial

HOLOXAN.

15 El término "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se relaciona con compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Incluyen compuestos divulgados en la WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxyetil)(2-(1H-indol-3-il)etil] -amino)metil]fenil] -2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il)- etil] -amino)metil]fenil] -2 E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Adicionalmente incluye de forma especial suveroilanilida ácido hidroxámico (SAHA).

20 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-Fluorouracil o 5-FU, capecitabine, gemcitabine, compuestos desmetilantes de ADN, tal como 5-azacitidine y decitabine, methotrexate y edatrexate, y antagonistas del ácido fólico tal como pemetrexed. Capecitabine puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial XELODA. Gemcitabine puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial GEMZAR.

25 El término "compuesto de platino" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, e.g. bajo la marca comercial CARBOPLAT. Oxaliplatin puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ELOXATIN.

El término "compuestos que apuntan/disminuyen una actividad de proteína o quinasa lipídica"; o una "actividad de proteína o fosfatasa lipídica" o "compuestos angiogénicos adicionales" tal como se utilizan aquí, incluyen pero no se limitan a, inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o cerina y/o treonina quinasa o inhibidores de quinasa lipídica, por ejemplo;

30 a) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de la N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, e.g. imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

35 b) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

40 c) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor IGF-I, tal como aquellos compuestos divulgados en WO 02/092599, o anticuerpos que apuntan al dominio extracelular del receptor IGF-I o sus factores de crecimiento.

d) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor TRK de la tirosina quinasa, o inhibidores de la efrina B4;

e) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor AXI de la tirosina quinasa;

f) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor Ret de la tirosina quinasa;

45 g) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Kit/SCFR, por ejemplo, y;

h) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de las tirosinas quinasas del receptor C-Kit (parte de la familia PDGFR), tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor c-Kit de la tirosina quinasa, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

50 i) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión de genes (por ejemplo quinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o

inhiben la actividad de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825)

5 j) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de las cerina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de quinasa dependiente de cidina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatín 1. Perifosine; limfosine; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los divulgados en
10 WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (en el inhibidor P13K) o AT7519 (inhibidor CDK);

15 k) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa tal como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina quinasa que incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostinas. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ($M_r < 1500$) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenmalonitrilo o el s-arilbencenomalonitrilo o la clase de bisustrato de quinolina de compuestos, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo consistente de Tyrfostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrfostin AG 213; Tyrfostin AG 1748; Tyrfostin AG 490; Tyrfostin B44; Tyrfostin B44 enantiómero (+); Tyrfostin AG 555; AG 494; Tyrfostin AG 556, AG957 y adaphostin ácido (4-[[[(2,5-dihidroxifenil) metil]amino]-benzoico adamantil éster; NSC 680410, adaphostin);

20 l) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de factores de crecimiento epidérmico del receptor de tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 tales como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia del receptor EGF de tirosina quinasa, por ejemplo un receptor EGF, ErbB2, ErbB3, y ErbB4 o enlazan a
25 ligandos relacionados con EGF o EGF, y en particular son aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales que se divulgan genérica y específicamente en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39 o en EP 0 564 409, WO 99103854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y especialmente WO 96/30347 (por ejemplo, compuesto conocido como CP 358774) WO 96/33980 (por ejemplo compuestos ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo compuesto ZM 105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidina los cuales se divulgan en WO 03/036541; y m) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met; o anticuerpos que apuntan al
30 dominio extracelular de c-Met o se enlazan a HGF.

Compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, inhibición relacionada con proteínas o quinasas lipídicas, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica son, por ejemplo, inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CPC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.
40 Compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α - γ - o δ -tocoferol o α - γ - o δ -tocotrienol.

El término inhibidor de ciclooxigenasa tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido en 5-alquilo y derivados tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro anilino)fenil acético, lumiracoxib.
45

El término "bisfosfonato" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ácido etidrócnico, clodrócnico, tiludrócnico, pamidrócnico, alendrócnico, ibandrócnico, risedrócnico y zoledrócnico. El "ácido Etridrócnico" puede administrarse, por ejemplo en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial DIDRONEL. "Ácido Clodrócnico" puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial BONEFOS. "Ácido Tiludrócnico" puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial SKELID. "Ácido Pamidrócnico" puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial AREDIA™. "Ácido Alendrócnico" puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial FOSAMAX. "Ácido Ibandrócnico" puede administrarse, e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial BONDRANAT. "Ácido Risedrócnico" puede administrarse. e.g., en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ACTONEL. "Ácido Zoledrócnico" puede administrarse, e.g. en la forma en que se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ZOMETA. El término "inhibidores de mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo en mamíferos de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.
55

El término “inhibidor de la heparanasa” tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término “modificador de la respuesta biológica” tal como se utiliza aquí se refiere a linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón γ .

- 5 El término “inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras”, por ejemplo H-Ras, K-Ras o N-Ras, tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo un “inhibidor de la farnesil transferasa” por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

- 10 El término “inhibidor de la telomerasa” tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

El término “inhibidor de la metionina aminopeptidasa” tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

- 15 El término “inhibidor de proteasoma” tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomida (Velcade™) y MLN341.

- 20 El término “inhibidor de la matriz de metaloproteínasa” o (inhibidor de “MMP”) tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores de colágeno peptidomimético y no peptidomimético, derivados de tetraciclina, por ejemplo inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible oralmente marimastat BB-2516 prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

- 25 El término “compuestos usados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores de la tirosina quinasa similar a FMS, por ejemplo compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK por ejemplo compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

Compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia del receptor de quinasa Flt-3R, por ejemplo PKC412, midostaurina, un derivado de la estaurosporina, SU11248 y MLN518.

- 30 El término “inhibidores de HSP90” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa del HSP90; degradando, apuntando a, disminuyendo o inhibiendo las proteínas cliente de HSP90 a través de la ruta de ubiquitina en el proteosoma. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa del HSP90 son especialmente compuestos, proteínas y anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa del HSP90, por ejemplo, 17-arilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG) un derivado de la geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.
- 35

- 40 El término “anticuerpos antiproliferativos” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpo se entiende por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos hasta el momento en que exhiben la actividad biológica deseada.

- 45 Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en combinación con terapias estándar para la leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatino y PKC412.

- 50 El término “compuestos antileucémicos” incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de la pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxirribosa (arabinósido) de la deoxicitidina. También se incluye el análogo de la purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) como el butirato de sodio y el ácido suberolinadilina hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228) Tricostatina A y compuestos divulgados en US 6.552,065, en particular N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxyetil)(2-(1 H-indol-3-il)etil)-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal de lactato.

Los antagonistas del receptor de somatostatina tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tal como octreotide, y SOM230.

Las aproximaciones a daños de células tumorales se refieren a aproximaciones tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" se refiere anteriormente y de aquí en adelante a medios de radiación ionizante que se presentan bien sea como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gama) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante está provista en, pero no limitándose a, terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

El término "aglomerantes de EDG" tal como se utiliza aquí se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

El término "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero no se limitan a fludarabina y/o citosina arabinosido (ara-C), 6-tioguanine, 5-fluorouracil, cladribine, 6-mercaptopurine (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótidos reductasa son especialmente hidroxiaurea o derivados 2-hidroxi-1-H-isoindol-1,3-diona tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncológica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

El término "inhibidores de la S-adenosilmetionina descarboxilasa" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los compuestos divulgados en US 5,461,076.

También se incluye en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF divulgados en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo el succinato, o en WO 00/09495,

WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0769947; los descritos por Prewett et al, Cancer Res, Vol 59 pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997). Amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6663; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor anti-VEGF, por ejemplo rhuMab y RHUFab, VEGF aptamer e.g. Macugen; FLT-4 inhibitors, FLT-3 inhibitors, VEGFR-2 IgG1 antibody, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica tal como se utiliza aquí se refiere a terapias que utilizan ciertas sustancias químicas conocidas como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos tales como por ejemplo VISUDYNE, y porfimer sodio. Los esteroides angiostáticos tal como se utilizan aquí se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como anecortave, triamcinolone, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

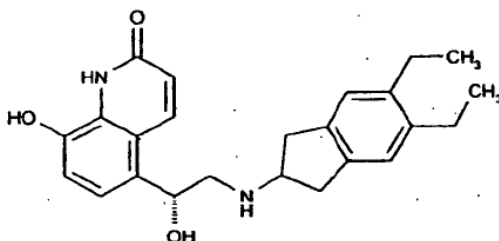
Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos tales como fluocinolona, dexametasona.

"Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; shARN o siARN; o compuestos misceláneos o compuestos con otros mecanismos o mecanismos desconocidos de acción.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de índole farmacológica tales como las sustancias fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores o antihistamínicos, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como las mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medios para reducir la dosificación requerida o los efectos laterales potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención puede ser mezclado con otras sustancia fármaco en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado separadamente, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia o fármaco. De acuerdo con lo anterior la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describió anteriormente con una sustancia fármaco antiinflamatoria o antihistamínica, estando dicho compuesto de la invención y dicha sustancia fármaco en la misma o diferente composición farmacéutica.

Fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonide, beclometasone dipropionato, fluticasone propionato, ciclesonide o mometasone furoato, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los ejemplos 3 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 031064445, WO 03/072592, antagonistas del receptor no esteroide de glucocorticoides tales como los descritos

en WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS02501 9C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquellos descritos en US 5,451,700; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakkō Kogyo), y divulgados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98118796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 031104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 041018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A2a tales como los divulgados en EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02122630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/ 039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; antagonistas de A2b tales como los descritos en WO 02/42298; y agonistas del adrenoreceptor beta-2 tales como el buterol (salbutamol) metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos (en forma libre o de sal o solvatos) de la fórmula I de WO 00/75114, documento que se incorpora aquí como referencia, preferiblemente compuestos de los ejemplos de la misma, especialmente un compuesto de fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvatos de la fórmula I de WO 04/16601, y también compuestos de WO 04/033412. Fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF4226 (Chiesi) y glicopirrolato, pero también los descritos en WO 01/04118, WO 02151841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422

Sustancias fármaco antihistamínicas adecuadas incluyen cetirizine clorhidrato, acetaminofen, clemastine fumarato, prometazina, loratidine, desloratidine, difenhydramina y fexofenadine clorhidrato, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine y tefenadine así como los divulgados en WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimioquina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas SC351125, SCH-55700 y SCH-D de Schering-Plough, antagonistas de Taqueda tales como N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio cloruro (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19, WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8, WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los agentes terapéuticos para posibles combinaciones son especialmente uno o más de compuestos antiproliferativos, citostáticos o citotóxicos, por ejemplo uno o varios agentes seleccionados del grupo que incluye, pero no se limita a un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una proteína quinasa, específicamente de una proteína quinasa cerina/treonina, tal como una proteína quinasa C, o de una tirosina proteína quinasa, tal como el receptor EGF de tirosina quinasa, por ejemplo Iressa®, el receptor de VEGF de tirosina quinasa, por ejemplo PTK787 o Avastin®, o el receptor de tirosina quinasa PDGF, por ejemplo STI571 (Glivec®), una citoquina, un regulador negativo del crecimiento, tal como TGF-β o IFN-β, un inhibidor de aromatasas, por ejemplo letrozol (Femara®) o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa y, tales como irinotecan, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulos, por ejemplo paclitaxel o una epitolona, agentes alquilantes, antimetabolitos antiproliferativos, tales como gemcitabine o capecitabine, compuestos de platino, tales como carboplatino o cisplatino, bisfosfonatos, por ejemplo AREDIA® o ZOMETA® y anticuerpos monoclonales, por ejemplo contra HER2, tales como trastuzumab.

La estructura de los agentes activos identificados por los números de código nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí como referencia.

- 5 Los compuestos antes mencionados, los cuales pueden ser usados en combinación con un compuesto de la fórmula I, pueden prepararse y administrarse como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

10 Por "combinación", se entiende bien sea una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o un conjunto de partes para la administración combinada cuando un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación pueden administrarse independientemente en el mismo momento o separadamente dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativo, esto es, sinérgico.

15 La invención también proporciona una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I tal como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o un hidrato o un solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o en un supositorio. La administración tópica es por ejemplo a la piel, una forma adicional de administración tópica es al ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable puede manufacturarse de forma convencional mezclándolo con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de una o más enfermedades antes mencionadas (= trastornos), de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal o parentérica y pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Pueden ser usados para administración oral especialmente tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextroza, manitol y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilén glicol. Las tabletas también pueden comprender aglomerantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como de maíz, trigo o de arroz, gelatina, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y/o polivinil pirrolidona, y, si se desea, desintegrantes por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes. También es posible utilizar compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones administrables por vía parenteral o en la forma de soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Las presentes composiciones farmacéuticas, las cuales si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de mezclas, granulación, confituras, disolución o procesos de liofilización convencionales y comprende aproximadamente de 1% a 99%, especialmente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% de ingredientes activos.

45 Adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal, especialmente para el tratamiento de una enfermedad mencionada aquí, lo más especialmente en un paciente que requiere tal tratamiento.

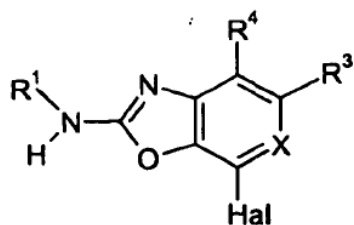
Adicionalmente, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde los radicales y símbolos tienen los significados como se definió anteriormente, para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la quinasa JAK-2 y/o JAK-3, especialmente en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

50 Adicionalmente, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, incluyendo humanos, que comprende una dosis efectiva en el tratamiento de dicha enfermedad de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (igual material portador).

55 Procesos de manufactura

Un compuesto de la fórmula I puede prepararse por procesos que aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención cuando sean por lo tanto nuevas formas de proceso, son conocidos per se. Preferiblemente un proceso para la manufactura de un compuesto de la fórmula I comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,



(II)

5

en donde X, R1, R3 y R4 son como se definió un compuesto de la fórmula I y Hal es halo, especialmente bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico de la fórmula III,

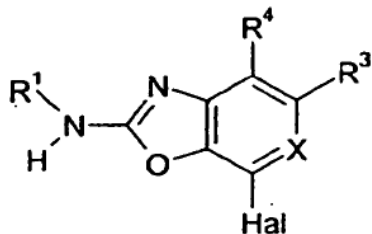
R2-B(OH)₂ (III)

10 en donde R2 es como se definió para un compuesto de la fórmula I,

o un reactivo derivado del mismo,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,



(II)

15 en donde X, R1, R3 y R4 son como se definió para un compuesto de la fórmula I y Hal es halo, especialmente bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Stille con un compuesto de organoestaño de la fórmula III*

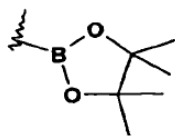
R2-Sn(alk)₃ (III*)

en donde R2 es como se definió para un compuesto de la fórmula I y alk es alquilo, preferiblemente C1-C7-alquilo,

20 y, si se desea, convertir un compuesto obtenible de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, convirtiendo una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente del mismo, convirtiendo un compuesto libre obtenible de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separando un isómero obtenible de un compuesto de la fórmula I en uno o más isómeros diferentes obtenibles de la fórmula I.

25 La reacción a) preferiblemente tiene lugar bajo condiciones de Suzuki(-Miyaura), esto es, mediante un acoplamiento cruzado de organoboranos catalizado por paladio. Haciendo reaccionar el compuesto halo-portador de la fórmula II con el ácido borónico de la fórmula III, o un reactivo derivado del mismo.

Un reactivo derivado de un ácido borónico de la fórmula III es preferiblemente uno donde en vez de los grupos hidroxilo en el átomo de boro, está presente una unidad estructural arilo, alqueno o especialmente alquilo, o en donde los grupos OH están presentes en forma puenteada, e.g., junto con el átomo de boro, formando un grupo de la fórmula (A)



(A).

La reacción toma lugar preferiblemente en una mezcla de un solvente polar aprótico, tal como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano, y agua en presencia de un catalizador para el entrecoplamiento, especialmente un catalizador de un metal noble, preferiblemente un catalizador de paladio, tal como complejo de paladio (II), por ejemplo bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio a una temperatura preferida en el rango de 60°C a 130°C, por ejemplo a aproximadamente 80°C; o de acuerdo con otro método preferido en un solvente de tipo éter, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, en presencia de un catalizador para el entrecoplamiento, especialmente un catalizador de metal noble, preferiblemente un complejo de paladio (0), por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) o tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, si se desea en presencia de un ligando apropiado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), a una temperatura preferida en el rango de 60 a 150°C, preferiblemente de 70 a 110°C. Si se requiere, se conduce la reacción en un recipiente sellado (por ejemplo, en un reactor sellado) si el punto de ebullición de la mezcla de reacción es excedido y especialmente si el calentamiento se efectúa mediante excitación por microondas. Preferiblemente, se excluye el oxígeno, por ejemplo, mediante la presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno o especialmente argón.

La reacción b) dada más arriba es donde en la fórmula III* alk es alquilo, preferiblemente alquilo C₁-C₇, más preferiblemente metilo, se lleva a cabo preferiblemente bajo condiciones de acoplamiento de Stille, o en analogía a la misma, preferiblemente en un solvente polar apropiado tal como N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida, un éter, tal como tetrahidrofurano o dimetoxietano, y/o una mezcla de dos o más de tales solventes, en presencia de un catalizador de paladio, especialmente un complejo de paladio (0), por ejemplo tetraquitrifenilpaladio, por ejemplo a temperaturas en el rango de 80 a 160°C. Si se requiere se lleva a cabo la reacción en un recipiente sellado (por ejemplo, un reactor sellado o un recipiente de microondas) si el punto de ebullición de la mezcla de reacción se excede y/o si (como es una realización preferida) el calentamiento se efectúa por excitación con microondas.

Cuando las temperaturas se dan aquí antes o después, tiene que agregarse "aproximadamente", puesto que desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo variaciones de ± 10% son tolerables.

Grupos protectores

Si uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino, sulfhidrilo o similares están o necesitan ser protegidos en un material de partida de la fórmula II o III o cualquier otro precursor, puesto que no deberían tomar parte en la reacción o perturbar la reacción, hay grupos tales que se usan usualmente en la síntesis de los compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como en derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son grupos tales que no están presentes ya en los compuestos finales una vez que han sido retirados, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido que son grupos que son agregados a un material de partida o etapa intermedia y retirados para obtener un compuesto final. También en el caso de conversiones de un compuesto de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, los grupos protectores pueden ser introducidos y retirados, si es útil o requerido.

Los grupos protectores pueden estar presentes ya en precursores y deberían proteger los grupos funcionales involucrados contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan así mismo fácilmente, esto es, sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, típicamente por acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y posteriormente.

La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weilo, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (minoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim,

Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Reacciones y conversiones opcionales

Un compuesto de la fórmula I puede convertirse en un compuesto diferente de la fórmula I.

- 5 Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I donde R1 o R2 porta un sustituyente amino o amino-C1-C7-alquilo, el amino puede ser convertido en acilamino, por ejemplo, C1-C7-alcanoilamino o C1-C7-alcanosulfonilamino, o reacción con un C1-C7-alcanoilhalogenoide o C1-C7-alcanosulfonilhalogenoide correspondiente, por ejemplo un cloruro correspondiente, en la presencia de una base nitrogenada terciaria, tal como trietilamina o piridina, en ausencia o presencia de un solvente apropiado, tal como un cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas en el
- 10 rango de -20 a 50°C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente.

- En un compuesto de la fórmula I donde R1 o especialmente R2 porta un sustituyente ciano, el ciano puede ser convertido en un grupo aminometilo, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico apropiado, tal como níquel Raney o cobalto Raney, en un solvente apropiado, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol y/o etanol, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo a aproximadamente
- 15 temperatura ambiente.

- En un compuesto de la fórmula I donde R1 o especialmente R2 porta un sustituyente carboxilo (COOH), este último puede ser convertido en un grupo amida, por ejemplo un grupo N-C1-C7-alquilo-carbamoilo, por reacción con la amina correspondiente, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento, que forma un derivado reactivo preferido del grupo carboxilo in situ, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/ HOBT); bis(2-
- 20 oxo-3-oxazolidinil)fosfínico cloruro (BOPCl); O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridy)- N, N, N', N'-tetrametil-uronio tetrafluoroborato (TPTU); O-benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU); (benzotriazo)-1-iloxo)-tripirrolidinofosfonio-hexafluorofosfato (PyBOP), O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, 1-(3-dimetilaminopropil)- 3-etilcarbodiimida clorhidrato/hidroxibenzotriazol o/1-hidroxi-7-
- 25 azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt) o HOAt solos, o con (1-cloro-2-metil-propenil)- dimetilamina. Para revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, véase por ejemplo, Klauser, Bodansky, Synthesis (1972), 453-463. La mezcla de reacción se agita preferiblemente a una temperatura de entre aproximadamente -20 y 50°C, especialmente entre 0°C y 30°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

- En un compuesto de la fórmula I donde R1 o especialmente R2 porta dos grupos amino vecinales, los dos átomos de nitrógeno de los dos grupos amino pueden ser puenteados por un grupo -CH = formando así junto con los dos
- 30 átomos de carbono que enlazan los grupos amino originales y el enlace entre ellos, un anillo 1H-imidazolo fijado a R1 o R2; por ejemplo, el fenilo (diamino vecinal) puede convertirse en benzoimidazolilo de acuerdo con este método. La reacción toma lugar preferiblemente haciendo reaccionar primero el compuesto de la fórmula I que porta los dos grupos amino vecinales con ácido fórmico, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento como el que se mencionó en el parágrafo precedente, tal como clorhidrato de EDC, una base, tal como N,N-dimetilaminopiridina
- 35 (DMAP) y preferiblemente un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente, convirtiendo así uno (especialmente uno en la posición para) de los grupos amino vecinales en un grupo formilamino. En la segunda etapa, el amino y el grupo formilamino se hacen reaccionar entonces a -N=CN- calentando en presencia de un ácido, especialmente ácido acético, por ejemplo a temperaturas en el rango de 50 a 110°C, por ejemplo a aproximadamente 100°C.

- 40 Nótese que el intermedio con el grupo formilamino obtenible por primera reacción en el parágrafo precedente es también un compuesto de la fórmula I, de tal forma que esta primera reacción también es una reacción de conversión de acuerdo con la invención.

- Las sales de un compuesto de fórmula I con un grupo formador de sales puede prepararse de una manera conocida per se. Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse así por tratamiento con un
- 45 ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Una sal con dos moléculas ácidas (por ejemplo un dialogenuro de un compuesto de fórmula I) también puede ser convertida en una sal con una molécula ácida por compuesto (por ejemplo un monohalógeno) Esto puede hacerse calentando hasta fusión, o por ejemplo calentando como sólido un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo desde 130 hasta 170°C, una molécula del ácido que está siendo expulsado por molécula de un compuesto de la fórmula I.

- 50 Las sales pueden convertirse usualmente en compuestos libres, por ejemplo, tratándolas con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

- Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus correspondientes isómeros en una manera conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las
- 55 mezclas diastereoméricas por ejemplo puede separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes y procedimientos similares. Esta separación

puede tener lugar bien sea al nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula I mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por formación de sales con un ácido quirál enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

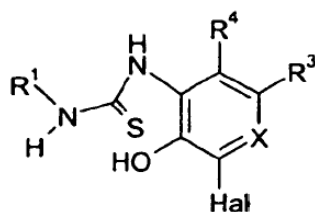
- 5 Debe hacerse énfasis en que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de intermediarios apropiados (y por lo tanto son útiles en la preparación de los materiales de partida correspondientes).

Materiales de partida

- 10 Los materiales de partida de las fórmulas II y III, así como otros materiales de partida mencionados aquí, por ejemplo más adelante, pueden prepararse de acuerdo con o en analogía con los métodos que son conocidos en la técnica, y/o están disponibles comercialmente. Materiales de partida novedosos, así como procesos para la preparación de los mismos, son de la misma forma una realización de la presente invención. En las realizaciones preferidas, se usan tales materiales de partida y la reacción escogida se selecciona de tal forma que permita obtener los compuestos preferidos.

- 15 En los materiales de partida (incluyendo intermedios), que también pueden ser usados y/o obtenidos como sales cuando sea apropiado y conveniente, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X se definen preferiblemente para un compuesto de la fórmula I. Hal es halógeno, especialmente cloro o bromo.

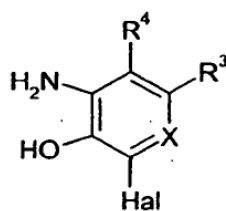
Un compuesto de la fórmula II puede, por ejemplo, obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de tiourea de la fórmula IV,



(IV)

- 20 bajo ciclización en la presencia de un cloruro de sulfonilo orgánico, tal como cloruro de tolueno-4-sulfonilo, en un solvente apropiado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, en presencia de agua y una base, tal como hidróxido de sodio, a temperaturas en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

- 25 Un compuesto de tiourea de la fórmula IV puede ser preparado, por ejemplo, a partir de un aminofenol de la fórmula V,



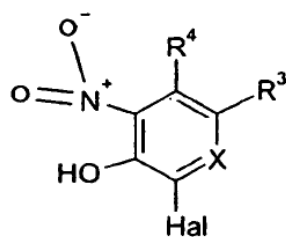
(V)

haciéndolo reaccionar con un isotiocianato de la fórmula VI



- 30 por ejemplo en un solvente apropiado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas por ejemplo en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo a aproximadamente a temperatura ambiente.

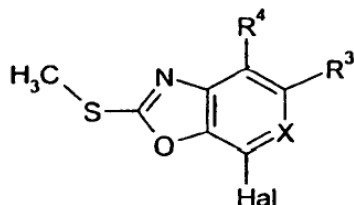
Un compuesto de la fórmula V puede ser preparado, por ejemplo, reduciendo un compuesto nitro de la fórmula VII,



(VII)

5 por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como níquel Raney (Ra-Ni) o cobalto Raney o similares, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol y/o un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas, por ejemplo en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo a aproximadamente a temperatura ambiente.

Alternativamente, puede prepararse un compuesto de la fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de metil sulfanilo de la fórmula VIII,



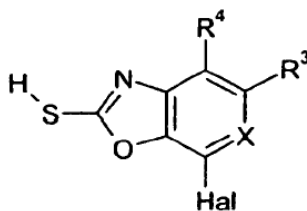
(VIII)

con una amina de la fórmula IX,

10 R^1NH- (IX)

15 por ejemplo sin solvente (por ejemplo en una fusión o disolviendo el compuesto de la fórmula VIII en la amina de la fórmula IX) a temperaturas elevadas por ejemplo en el rango de 50 a 150°C, por ejemplo a aproximadamente 100°C. Esta reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en presencia de un agente capaz de oxidar el metanosulfanilo en el anillo oxazol del metanosulfanilo, por ejemplo en presencia de un peróxido, tal como ácido m-cloroperbenzoico, y un solvente apropiado, tal como diclorometano, preferiblemente a temperaturas en el rango de 0 a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula VIII puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto tiol de la fórmula X,



(X)

20 en un solvente apropiado, por ejemplo amida de un ácido dialquil carboxílico, tal como dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino (tal como potasio), a temperaturas por ejemplo en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente, con un halógeno de metilo, por ejemplo yoduro de metilo.

25 Un compuesto de la fórmula X puede ser preparado, por ejemplo a partir de un compuesto de la fórmula V descrita (y obtenible como) anteriormente haciéndolo reaccionar con un etil xantogenato de metal alcalino, tal como etil xantogenato de potasio, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, preferiblemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en el rango de 50°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo, bajo reflujo.

Un compuesto de la fórmula III* puede ser preparado por ejemplo, a partir de un compuesto de la fórmula XI



5 donde Hal es halo, especialmente bromo, por reacción con un hexaalquil estaño, especialmente hexa-C₁-C₇-alquil estaño, por ejemplo hexametilestaño, en un solvente apropiado, tal como tolueno, y un catalizador de metal noble habitual, tal como tetraquis (trifenilfosfina) paladio, preferiblemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en el rango de 50 a 150°C.

Otros materiales de partida, por ejemplo, de las fórmulas VI, VII, IX, X y XI son conocidos en la técnica, pueden ser preparados de acuerdo con o en analogía con métodos que son conocidos en la técnica o en analogía con métodos descritos en los ejemplos, y/o están disponibles comercialmente.

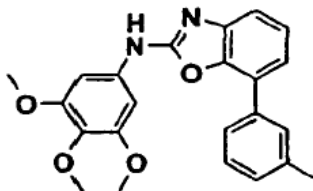
10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma.

Si no se indica otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Las abreviaturas usadas son:

- | | | |
|----|-------------------|--|
| | Ac | acetato |
| | Ahx | ácido aminohexanoico |
| | Brij 35 | Polioxietilén(23)-lauril éter (marca registrada de ICI Americas, Inc.). |
| 15 | BSA | albúmina de suero bovino |
| | DMAP | N,N-dimetilaminopiridina |
| | DMF | dimetil formamida |
| | DTT | Di-tiotreitol |
| | DMSO | dimetil sulfóxido |
| 20 | EDC | 1-(3-dimetilaminopropil)- 3-etilcarbodiimida |
| | EDTA | tetraacetato de etilendiamina |
| | Et ₃ N | trietilamina |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| | FITC | unidad estructural de fluoresceína derivada de isotiocianato de fluoresceína |
| 25 | h | hora (s) |
| | Hepes | ácido 4-(2-hidroxietyl)- 1-piperazinasulfónico |
| | HOBT | 1-hidroxibenzotriazol |
| | MeOH | metanol |
| | min | minuto (s) |
| 30 | MS | Espectrometría de masas |
| | Ra-Ni | Níquel Raney |
| | Rt | tiempo de retención |
| | RT | temperatura ambiente |
| | sat. | saturado (a temperatura ambiente) |
| 35 | TFA | ácido trifluoro acético |
| | THF | tetrahidrofurano |

Tween 20 Polioxietilén(20)-sorbitán-monolaurato (ICI Americas, Inc.)

Ejemplo 1: (7-m-Tolil-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.



5 Se disuelven 0.12 g (0.316 mmol) (7-bromo-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina y 0.048 g (0.353 mmol) de ácido 3-tolil borónico en 4 ml de 1,2-dimetoxietano, se agrega una solución de 0.1 g (0.95 mmol) de Na₂CO₃ (en 0.5 ml de agua) y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el fin de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis (trifenilfosfina) paladio (76 mg, 0.064 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 100°C durante 3 horas. Después de eso la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, secadas sobre MgSO₄, filtradas y el filtrado se
10 concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel: EtOAc= 3:1 => 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. p.f. 153-155°C. R_t = 2.54 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min). MS: 391 (M+1)⁺; p.f.155-158°C.

Los materiales de partida pueden prepararse como sigue:

15 a) (7-Bromo-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimethoxv-Fenil)- amina.

A una suspensión de 0.798 mg (1.93 mmol) 1-(3-bromo-2-hidroxi-fenil)- 3-(3,4,5-trimetoxifenil)- tiourea en 8 ml de THF, se agregan 0.197 g (4.8 mmol) de NaOH (en 5 ml de agua) y 0.419 g (2.12 mmol) de cloruro de tolueno -4-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Luego la mezcla de reacción se concentra in vacuo. Al residuo se agregan EtOAc y solución saturada de NaCl y se separan las capas. La capa acuosa se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se agita en dietiléter, se filtra y se seca para producir el compuesto del título.
20

b) 1-(3-Bromo-2-hidroxi-penil)- 3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)- tiourea.

Una mezcla de 0.376 g (2.0 mmol) 2-amino-6-bromo-fenol y 0.46 g (2.0 mmol) 3,4,5-trimetoxi-isotiocianato en 10 ml de THF se agita a temperatura ambiente durante cerca de 20 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo, seguida por la adición de tolueno y concentración. La adición de tolueno y la evaporación se repite una vez más para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
25

c) 2-amino-6-bromo-fenol.

Se hidrogenan 5 g (22.9 mmol) de 2-nitro-6-bromo-fenol (Fluka 67211) en presencia de 0.1 g de Ra-Ni (B113W EtOH, Degussa) en 100 ml de THF: MeOH= 1:1, durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra (se usan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, hexano: EtOAc= 2:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite rojizo que solidifica lentamente.
30

Utilizando los mismos métodos sintéticos que se describieron en el ejemplo 1, la reacción del (7-bromo-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina y el derivado de ácido borónico apropiado lleva a los siguientes ejemplos:

35 **Ejemplo 2:** (7-Fenil-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

R_t = 2.47 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 377 (M+1)⁺; p.f. 182-185°C.

Ejemplo 3: (7-Piridin-3-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

R_t = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 378 (M+1)⁺; p.f. 165-170°C.
40

Ejemplo 4: [7-(3-Metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il]- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 2.45 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 407 (M+1)+; p.f. 167-70°C.

Ejemplo 5: [7-(2-Metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

5 Rt = 2.40 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 407 (M+1)+; p.f. 185-187°C.

Ejemplo 6: [7-(3-Hidroxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 2.22 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 393 (M+1)+.

Ejemplo 7: [7-(4-Metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

10 Rt = 2.44 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 407 (M+1)+; p.f. 179-182°C.

Ejemplo 8: (7-Isoquinolin-4-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 428 (M+1)+; p.f. 201-203°C.

15 **Ejemplo 9:** [7-(3-Cloro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 2.60 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 411 (M+1, 35Cl)+; p.f. 199-201 °C.

Ejemplo 10: [7-(3-Amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

20 Rt = 1.88 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 392 (M+1)+; p.f. 145-170°C.

Ejemplo 11: [7-(4-Amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 10 ml/min); MS: 392 (M+1)+; p.f. 192-196°C.

Ejemplo 12: [7-(6-Metoxi-piridin-3-il)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

25 Rt = 2.31 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 408 (M+1)+; p.f. 192-193°C.

Ejemplo 13: [7-(3-Amino-4-metil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 406 (M+1)+; p.f. 188-190°C.

30 **Ejemplo 14:** [7-(2-Amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 2.06 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 392 (M+1)+

Ejemplo 15: (7-Quinolin-6-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

35 Rt = 1.91 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 428 (M+1)+; p.f. 187-190°C.

Ejemplo 16: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzamida.

Rt = 2.08 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 420 (M+1)+; p.f. >280°C.

Ejemplo 17: [7-(4-Metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Rt = 2.26 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 455 (M+1)+; p.f. 205-207°C.

Ejemplo 18: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida.

5 Rt = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 456 (M+1)+; p.f. 247-252°C.

Ejemplo 19: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzonitrilo.

Rt = 2.42 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 402 (M+1)+; p.f. 222-223°C.

Ejemplo 20: [7-(2H-Pirazol-3-il)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

10 Rt = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 367 (M+1)+; p.f. 185-189°C.

Ejemplo 21: N-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida.

Rt = 2.26 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 470 (M+1)+; p.f. 260-262°C.

15 **Ejemplo 22:** N,N-Dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida.

Rt = 2.39x min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 484 (M+1)+; p.f. 230-233°C.

Ejemplo 23: {7-[4-(Morfolina-4-sulfonil)- fenil] -benzooxazol-2-il} -(3,4,5-trimetoxifenil)- amina.

20 Rt = 2.36 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 10 ml/min); MS: 526 (M+1)+; p.f. 201-203°C.

Ejemplo 24: N-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzamida.

Rt = 2.13 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 434 (M+1)+ ; p.f. 258-259°C.

Ejemplo 25: N,N-Dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzamida.

25 Rt = 2.19 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 448 (M+1)+; p.f. >280°C.

Ejemplo 26: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metanosulfonamida.

30 Una mezcla de 0.12 g (0.307 mmol) [7-(4-amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxifenil)- amina (ejemplo 11) y 0.041 g (0.36 mmol)- cloruro de metanosulfonilo en 6 ml de piridina se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaOH 0.1 N y agua, se secan sobre MgSO4, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cristalización desde diclorometano/dietil éter para producir el compuesto del título en forma de cristales blancuzcos. Rt = 2.22 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 470 (M+1)+; p.f. 222-225°C.

35 **Ejemplo 27:** N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -acetamida.

40 Una mezcla de 0.075 g (0.1927 mmol) [7-(4-amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxifenil)- amina (ejemplo 11), 0.027 ml de trietilamina y 0.016 g (0.199 mmol) de cloruro de acetilo en 4 ml de diclorometano se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO4, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de cristales naranja. Rt = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 434 (M+1)+; p.f. 265-270°C.

Usando las mismas condiciones de reacción se prepara el siguiente ejemplo a partir de [7-(3-aminofenil)-benzooxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina (Ejemplo 10):

Ejemplo 28: N-{2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il} -fenil} -acetamida.

5 Rt = 2.21 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 434 (M+1)+; p.f. 170-172°C.

Ejemplo 29: [7-(4-Aminometil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

10 A una solución de 0.117g (0.291 mmol) 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzonitrilo (ejemplo 19) en 5 ml MeOH (el MeOH contiene 5% de NH₃), se agregan 5 ml de THF y 30 mg de Ra-Ni (B113W EtOH, Degussa). Luego la mezcla se hidrogena bajo presión normal durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra (se usan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cristalización a partir de diclorometano/dietil éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido gris claro. Rt = 1.85 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 406 (M+1)+; p.f. 208-211°C.

Ejemplo 30: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencil} -acetamida.

15 Una mezcla de 0.070 g (0.173 mmol) [7-(4-aminometil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxifenil)-amina (ejemplo 29), 1 ml de piridina y 0.016 g (0.199 mmol) de cloruro de acetilo se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución de NaOH 0.1 N, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo y se coevapora dos veces con tolueno. El residuo se purifica por cristalización a partir de diclorometano/dietil éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. Rt = 2.12 min (Waters Symmetry C8. 2.1x50 mm, detección 210-25 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 448 (M+1)+; p.f. 237-239°C.

Ejemplo 31: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencil} -metanosulfonamida.

25 Una mezcla de 0.10 g (0.247 mmol) [7-(4-aminometil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina (ejemplo 29) y 0.037 g (0.32 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 4 ml de piridina se agitan durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaOH 0.1 N y agua, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado es concentrado in vacuo y coevaporado dos veces con tolueno. El residuo se purifica por cristalización desde diclorometano para producir el compuesto del título en forma de cristales blancuzcos. Rt = 2.20 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 474 (M+1)+.

Usando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos 29 y 30, se preparan los siguientes ejemplos:

Ejemplo 32: [17-(3-Aminometil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

35 Rt = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 406 (M+1)+; p.f. 145-150°C.

Ejemplo 33: N-{2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il} -bencil}acetamida.

Rt = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 448 (M+1)+; p.f. 203-204°C.

Ejemplo 34: metilamida del ácido 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -tiofene-2-Ócarboxílico.

40 Una mezcla de 0.04g (0.083 mmol) ácido 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -tiofene-2-carboxílico. 0.025 g (0.127 mmol) EDC-HCl, 0.016 g (0.128 mmol) DMAP, 0.83 ml (1.7 mmol) de metilamina en solución en THF (2 M), 0.012 g (0.088 mmol) de HOBt y 4 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego se agrega EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con agua (2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, hexano: EtOAc= 1:2), seguida por cristalización desde diclorometano/dietil éter para producir el compuesto del título en forma de cristales blancuzcos. Rt = 2.15 min (Waters Symmetry C8. 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 440 (M+1)+; p.f. 260-262°C.

45 El material de partida ácido 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)benzooxazol-7-il] -tiofene-2-carboxílico se prepara a partir de pinacol éster del ácido 2-carboxitiofeno-4-borónico tal como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 35: [7-(1H-Benzimidazol-5-il)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

Una solución de 0.182 g (0.243 mmol) N-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} - formamida en 3 ml de ácido acético se agita a 100°C durante 1 hora. Se agrega entonces EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con solución 4N de NaOH (2x) y con agua (2x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc => EtOAc: MeOH = 95:5) para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja. Rt = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 417 (M+1)+; p.f. 150-156°C.

El material de partida N-(2-amino-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil)- formamida se prepara como sigue:

Una mezcla de 0.16 g (0.228 mmol) 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benceno-1,2-diamina, 0.068 g (0.346 mmol) EDC-HCl, 0.043 g (0.345 mmol) DMAP, 0.012 g (0.27 mmol) de ácido fórmico) y 7 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc: MeOH = 9:1) para producir el compuesto del título. La 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benceno-1,2-diamina se prepara a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- benceno-1,2-diamina como se describe en el Ejemplo 1.

El 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benceno-1,2-diamina se prepara a partir del 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- fenilamina comercialmente disponible utilizando el método de nitrorreducción catalizado por Ra-Ni descrito en el Ejemplo 1 (etapa c).

Ejemplo 36: [4-(4-Amino-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

0.082 g (0.209 mmol) (4-bromo-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina y 0.04 g (0.22 mmol) de ácido (4-aminofenil) borónico se disuelven en 3 ml de 1,2-dimetoxietano, se agrega una solución de 0.044 g (0.425 mmol) de Na₂CO₃ (en 0.6 ml de agua) y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el fin de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega el tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0.0259 g, 0.021 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 100°C durante 83 horas. Después de eso la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, hexano => EtOAc) y la recristalización desde diclorometano/dietil éter produce el compuesto del título. Rt = 1.70 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 393 (M+1)+; p.f. 148-151°C.

Los materiales de partida pueden prepararse como sigue:

a) (4-Bromo-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

0.6 g (2.61 mmol) 4-bromo-2-metilsulfanil-oxazolo[5,4-c]piridina se calienta a 100°C hasta que se licúa, luego se agregan 0.977 g (5.23 mmol) de 3,4,5-trimetoxianilina en porciones pequeñas con agitación. La agitación continúa durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se purifica por cromatografía (sílica gel, hexano => EtOAc) para producir el compuesto del título.

b) 4-Bromo-2-metilsulfanil-oxazolo[5,4-c]piridina

Una mezcla de 1.21 g (5.24 mmol) de 4-bromo-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ol, 0.8g (5.76mmol) K₂CO₃, 0.9 g (6.28 mmol) MeI en 12 ml de DMF se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

c) 4-Bromo-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ol

1.34 g (7.09 mmol) 4-amino-2-bromo-piridin-3-ol se disuelven en 13 ml de EtOH y se agregan 1.86 g (11.3 mmol) de etil xantogenato de potasio. Esta mezcla se agita durante 18 horas a temperatura de reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra in vacuo y se agregan 5 ml de agua. Con la adición de ácido acético, se ajusta un pH de 5. El producto comienza a cristalizar y se filtra, se lava 2 veces con agua y se seca para producir el compuesto del título.

d) 4-Amino-2-bromo-piridin-3-ol

Una solución de 5.3g (22.7mmol) 2-bromo-4-nitro-piridin-3-ol en 100ml de MeOH:THF = 1:2 se hidrogena en presencia de 0.5 g de Pt/C (5%, Engelhard 4709). La mezcla de reacción se filtra (se usan dos filtros de fibra de

vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título crudo en forma de un sólido color pardo.

e) 2-Bromo-4-nitro-piridin-3-ol

5 A una solución de 13 g (73.2 mmol) 2-bromo-3-piridinol (Fluka 18292) en 40 ml de ácido sulfúrico concentrado se agregan 5.1 ml (74 mmol) de ácido nítrico (65%) 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 12 horas, luego se vierte sobre agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc) para producir 5.3 g de 2-bromo-4-nitro-piridin-3-ol y 2 g de 2-bromo-6-nitro-piridin-3-ol.

10 Utilizando los mismos métodos sintéticos que se describieron en el Ejemplo 36, la reacción de (4-bromooxazolo[5,4-c]piridin-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina y el derivado apropiado de ácido borónico lleva a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 37: [4-(3-Amino-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina.

15 Rt = 1.63 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detección 210-250nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 393 (M+1)+; p.f. 120-126°C.

Ejemplo 38: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il] -bencenosulfonamida.

Rt = 1.71 min (Waters Symmetry C8. 2.1x50mm, detección 210-250nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 457 (M+1)+; p.f. >280°C.

20 Usando el derivado isocianato sustituido apropiadamente en los métodos sintéticos descritos en el ejemplo 1 (etapa b), se obtienen los siguientes derivados:

Ejemplo 39: [7-(3-Metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(4-morfolin-4-il-fenil)- amina. (A partir de 4-morfolinofenilisotiocianato)

Rt = 2.14 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 402 (M+1)+; p.f. 180-182°C.

25 **Ejemplo 40:** [7-(4-Amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(4-morfolin-4-il-fenil)- amina. (A partir de 4-morfolinofenil-isotiocianato)

Rt = 1.65 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 387 (M+1)+; p.f. 241-243°C.

30 **Ejemplo 41:** N-{4-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metano-sulfonamida. (A partir de 4-morfolinofenil-isotiocianato)

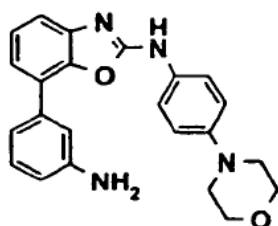
Rt = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 387 (M+1)+ ; p.f. 258-265°C.

Ejemplo 42: [7-(3-Amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)- amina, (A partir de 4-(5-isotiocianatopiridin-2-il)- morfolina)

35 Rt = 1.576 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 388 (M+1)+; p.f. 235-237°C.

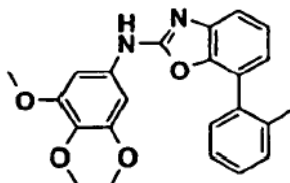
Los siguientes compuestos se preparan en analogía con los métodos descritos aquí:

Ejemplo 43: [7-(3-Amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(4-morfolin-4-il-fenil)- amina:



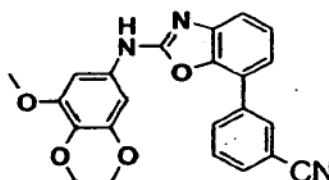
Rt = 1.66 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 387 (M+1)+.

Ejemplo 44: (7-o-Tolil-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



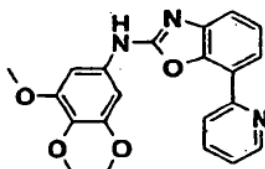
5 Rt = 2.53 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM. 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 391 (M+1)+.

Ejemplo 45: 3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzocitrato:



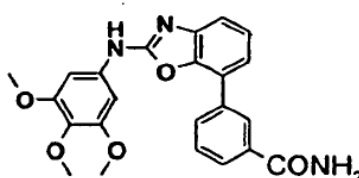
10 Rt = 2.43 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 402 (M+1)+.

Ejemplo 46: (7-Piridin-2-il-benzooxazol-2-il)(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



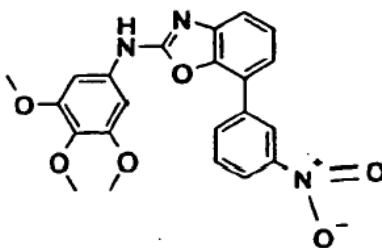
Rt = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 378 (M+1)+.

15 **Ejemplo 47:** 3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzamida:



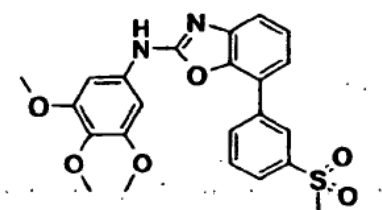
Rt = 2.12 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 420 (M+1)+.

Ejemplo 48: [7-(3-Nitro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-timetoxi-fenil)- amina:



Rt = 2.49 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 422 (M+1)+.

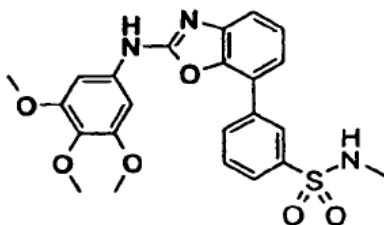
Ejemplo 49: [7-(3-Metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



5

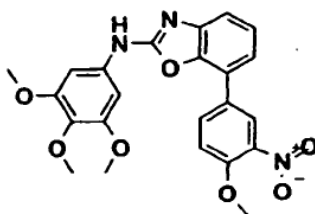
Rt = 2.28 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 455 (M+1)+.

Ejemplo 50: N-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida:



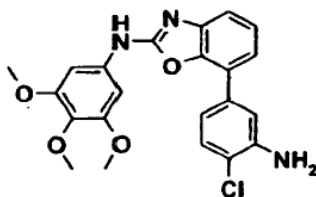
10 Rt = 2.29 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 470 (M+1)+.

Ejemplo 51: [7-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



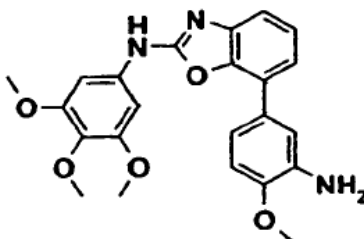
15 Rt = 2.45 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 452 (M+1)+.

Ejemplo 52: [7-(3-Amino-4-cloro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



Rt = 2.4 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 426 (M+1)+.

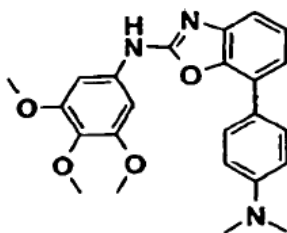
Ejemplo 53: [7-(3-Amino-4-metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



5

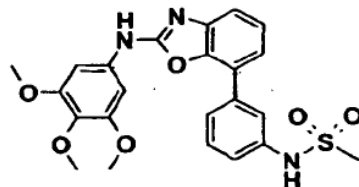
Rt = 1.91 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 422 (M+1)+.

Ejemplo 54: [7-(4-Dimetilamino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



10 Rt = 1.98 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 420 (M+1)+.

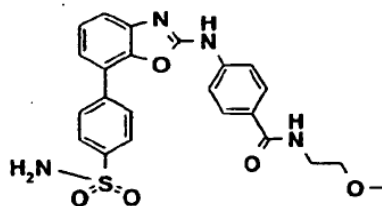
Ejemplo 55: N-{3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)benzooxazol-7-il] -fenilmetanosulfonamida:



15 Rt = 2.24 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 470 (M+1)+.

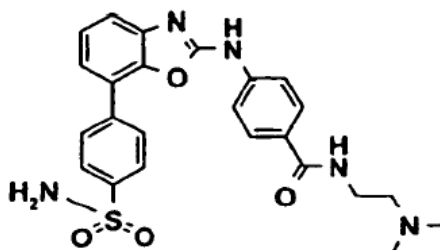
Los siguientes ejemplos se preparan en analogía con los procedimientos descritos más arriba:

Ejemplo 56: N-(2-Metoxi-etil)- 4-[7-(4-sulfamoil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-benzamida:



Rt = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 467 (M+1)+.

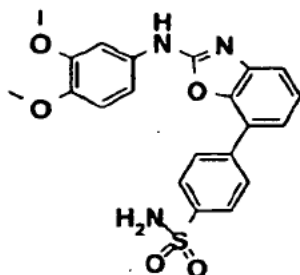
Ejemplo 57: N-(2-Dimetilamino-etil)- 4-[7-(4-sulfamoiil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-benzamida:



5

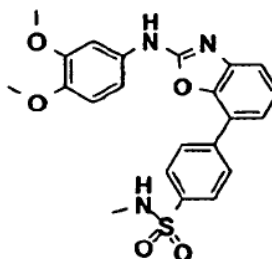
Rt = 1.77 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 480 (M+1)+.

Ejemplo 58: 4-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida:



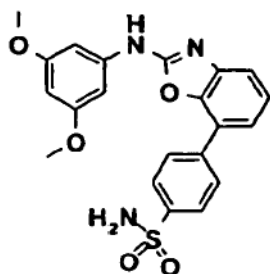
10 Rt = 2.07 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 426 (M+1)+.

Ejemplo 59: 4-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -N-metil-bencenosulfonamida:



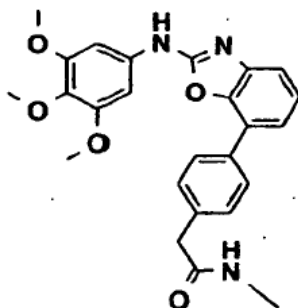
15 Rt = 2.19 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 440 (M+1)+.

Ejemplo 60: 4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida:



Rt = 2.26 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM. 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 426 (M+1)+.

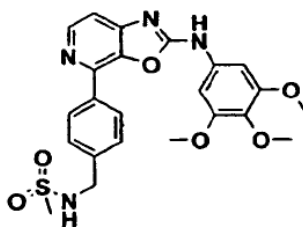
Ejemplo 61: N-Metil-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-fenil}-acetamida:



5

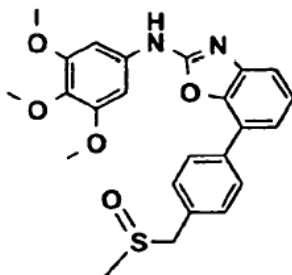
Rt = 2.11 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 448 (M+1)+.

Ejemplo 62: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il]-bencil}-metanosulfonamida:



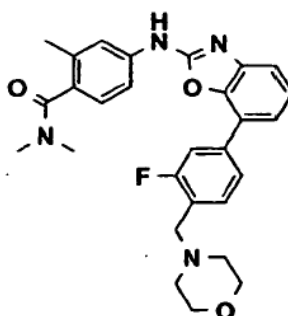
10 Rt = 1.73 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1,0 ml/min); MS: 485332 (M+1)+.

Ejemplo 63: [7-(4-Metanosulfonilmetil-fenil)-benzooxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



15 Rt = 2.08 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 453 (M+1)+.

Ejemplo 64: 4-[7-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



Se disuelven 0.1g (0.267 mmol) 4-(7-bromo-benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida y 0.17g (0.305 mmol) 4-(2-fluoro-4-trimetiltstannanil-bencil)- morfolina en 2 ml de 1,2-dimetoxi-etano y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el fin de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0.020 g, 0.016 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 150°C durante 1 hora. Después de eso la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc: MeOH = 95:5; la cromatografía de columna seguida por cromatografía en capa fina) para producir el compuesto del título. Rt = 1.67 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 375 (M+1)+.

Preparación de los materiales de partida:

a) 4-(7-Bromo-benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-timetil-benzamida:

A una solución de 0.49 g (2.01 mmol) 7-bromo-2-metilsulfanil-benzooxazol en 30 ml de diclorometano, se agrega ácido 3-cloroperbenzoico (0.494 g, 2.01 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregan 0.325 g (1,82 mmol) de 4-amino-2, N,N-trimetil-benzamida y la mezcla de reacción se calienta a 40°C con agitación continuada durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, hexano: EtOAc= 1:1 => 1:4) para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blancuzco.

b) 7-Bromo-2-metilsulfanil-benzooxazol:

Una mezcla de 6 g (26.1 mmol) 7-bromo-benzooxazol-2-tiol, 7.28 g (52.2 mmol) K₂CO₃. 4.1 g (28.7 mmol) Mel en 80 ml de DMF se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título.

c) 7-Bromo-benzooxazol-2-tiol:

5 g de (26.6 mmol) 2-amino-6-bromo-fenol se disuelven en 20 ml de EtOH y se agregan 6.52 g (39.9 mmol) de etil xantogenato de potasio. Esta mezcla se agita durante 6 horas a temperatura de reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra in vacuo y se agregan 50 ml de agua. Con la adición de ácido acético, se ajusta un pH de 5. El producto comienza a cristalizar y se filtra, se lava dos veces con agua y se seca para proporcionar el compuesto del título.

d) 2-Amino-6-bromo-fenol:

Una solución de 5.3 g (22.7 mmol) de 2-bromo-6-nitro-fenol en 100 ml MeOH:THF = 1:1 se hidrogena en presencia de 0.2 g de Ra-Ni (en EtOH, Degussa B113W). La mezcla de reacción se filtra (se usan dos filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto crudo del título.

f) 4-Amino-2,N,N-trimetil-benzamida:

Una solución de 1.7 g (8.16 mmol) 2,N,N-trimetil-4-nitro-benzamida en 45 ml de MeOH:THF = 1:1 se hidrogena en presencia de 0.2 g 1 de Pd/C al 10% (Fluka 75990). La mezcla de reacción se filtra (se usan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto crudo del título.

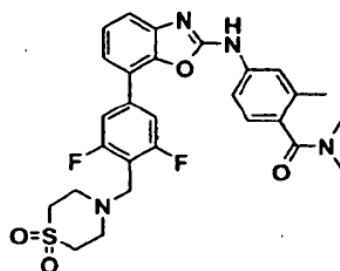
g) 2,N,N-Trimetil-4-nitro-benzamida:

Una solución de 2 g (10.7 mmol) ácido 2-metil-4-nitro-benzoico, 1.32 ml (11.8 mmol) N-metilo morfolina, 2.36 g (12 mmol) EDC-HCl y 2.36 g (12 mmol) HOBt en 50 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se agrega solución de dimetilamina (5.9 ml, 33% en EtOH) y la mezcla de reacción se calienta a 40°C y se agita a esta temperatura durante 20 horas. Se agregan otros 1.32 ml (11.8 mmol) de N-metil-morfolina, 2.36g (12 mmol) EDC-HCl y 2.36 g (12 mmol) HOBt (hidroxilbenzotriazol) y se agita durante 45 minutos, se agrega de nuevo la solución de dimetilamina (5.9 ml, 33 % en EtOH) y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 35 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte sobre EtOAc/ agua. La capa orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃ y con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, hexano: EtOAc = 1:1 => EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

h) 4-(2-Fluoro-4-trimetilstannanil-bencil)- morfolina:

Una solución de 1 g (3.65 mmol) 4-(4-bromo-2-fluoro-bencil)- morfolina y 0.95 ml (4.56 mmol) hexametilditin en 15 ml de tolueno se prepara y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el fin de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0.221 g, 0185 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de Hyflo. El filtrado se concentra in vacuo y se seca adicionalmente bajo alto vacío durante 20 horas para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento

Ejemplo 65: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



Una solución de 0.1 g (0.267 mmol) 4-(7-bromo-benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida, 0.114 g (0.294 mmol) 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- bencil] -tiomorfolina 1,1-dioxid y 174 mg de K₃PO₄ se disuelven en 5 ml de 1,2-dimetoxietano, se agrega agua (0.1 ml) y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el fin de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0.0095 g, 0.0082 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 100°C durante 8 horas. Después de eso la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc), seguida por recristalización desde dietiléter/metanol para producir el compuesto del título en forma de cristales blancos. Rt = 2.13 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1,0ml/min); MS: 555 (M+1)+.

Preparación de los materials de partida:

a) 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- bencil] -tiomorfolina 1,1-dióxido:

Una solución (desgasificada con argón) de 1.02 g (3.0 mmol) 4-(4-bromo-2,6-difluoro-bencil)- tiomorfolina 1,1-dióxido en 4 ml de dimetilacetamidas se agrega a una solución (desgasificada con argón) de 0.855 g (3.3 mmol) bis-(pinacolato)-diboron y 0.594 g (6.0 mmol) de KOAc seco en 4 ml de dimetilacetamida. Después de eso se agregan 0.076 g (0.092 mmol) Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente se vierte sobre agua y extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un aceite color pardo oscuro.

Nota: En algunos casos, se presenta hidrólisis (parcial) al derivado del ácido borónico libre, sin embargo, esto no es un problema puesto que el ácido borónico (o una mezcla de ácido borónico libre con el derivado tetrametil[1,3,2]dioxaborolano trabaja igualmente bien en la reacción de acoplamiento de Suzuki.

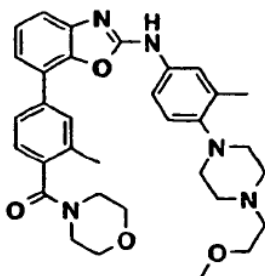
b) 4-(4-Bromo-2,6-difluoro-bencil)- tiomorfolina 1,1-dióxido:

Una solución de 3.8 g (11.3 mmol) 5-bromo-2-bromometil-1,3-difluoro-benceno, 1.83 g (13.6 mmol) de dióxido de tiomorfolina y 1.88 ml (13.6 mmol) de trietilamina en 40 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se toma en dietiléter, se agita vigorosamente y el compuesto del título se obtiene después de la filtración en forma de un sólido cristalino blanco.

c) 5-Bromo-2-bromometil-1,3-difluoro-benceno:

A una solución enfriada (0°C) de 4 g (17.6 mmol) 4-bromo-2,6-difluorobenzilo alcohol en 50 ml de THF, se agregan 7 g (26.4 mmol) de trifetilfosfina y 8.83 g (26.4 mmol) de tetrabromuro de carbono, con agitación. La agitación se continúa durante 10 minutos a 0°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de esto la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

Ejemplo 66: r4-(2-[4-[4-(2-Metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il)- 2-metil-fenil] -morfolin-4-il-metanona:



El compuesto del título se prepara a partir de (7-bromo-benzooxazol-2-il)- {4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -amina y [2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- fenil] -morfolin-4-il-metanona usando la metodología descrita en el ejemplo de preparación 65. El compuesto del título se obtiene en forma de una espuma blancuzca. Rt = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 570 (M+1)+.

Preparación de los materiales de partida:

a) (7-Bromo-benzooxazol-2-il)- {4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -amina:

El compuesto del título se prepara a partir de 4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metilfenilamina y 7-bromo-2-metilsulfanil-benzooxazol usando la metodología descrita en la preparación del ejemplo 64.

b) 4-[4-(2-Metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenilamina:

Una solución de 0.85 g (3.04 mmol) 1-(2-metoxi-etil)- 4-(2-metil-4-nitro-fenil)- piperazina en 20 ml de MeOH:THF = 1:1 se hidrogena en presencia de 0.2 g de Pd/C al 10% (Engelhard 4505). La mezcla de reacción se filtra (se usan dos filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

c) 1-(2-Metoxi-etil)- 4-(2-metil-4-nitro-fenil)- piperazina:

Una solución de 0.95 g (6.06 mmol) 2-fluoro-5-nitrotolueno y 0.99 g (6.67 mmol) 1-(2-metoxietil)piperazina en 10 ml de dimetilacetamida se agita a 120°C durante 20 horas. Después de eso la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

d) (4-Bromo-2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona

Una solución de 10.6 ml (47 mmol) de cloruro de oxalilo en 30 ml de diclorometano se agrega gota a gota a una solución enfriada con hielo de 5.21 g (23.5 mmol) de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico y 0.0087 ml de DMF en 100 ml de CH₂Cl₂. Después de la adición completa, se retira el baño de enfriamiento y la agitación se mantiene durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora hasta sequedad y el residuo se seca in vacuo y se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agregan 8.21 ml de N-etil-diisopropilamina. A esta solución se agregan lentamente

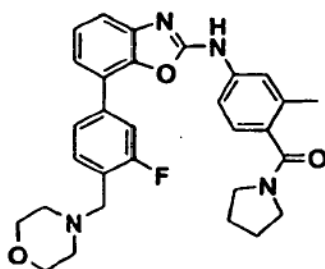
2.5 ml (28 mmol) de morfolina. La agitación continúa durante 0.5 horas, luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución de NaCl saturada, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título el cual se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 e) [2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- fenil] -morfolin-4-il-metanona:

10 Una solución (desgasificada con argón) de 3.0 g (10.6 mmol) (4-bromo-2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona en 15 ml de dimetilacetamida se agrega a una solución (desgasificada con argón), de 3.01 g (11.6 mmol) bis-(pinacolato)-diboron y 2.09 g (21.1 mmol) de KOAc seco en 15 ml de dimetilacetamida. Después de eso se agregan 0.261 g (0.317 mmol) Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agitan a esta temperatura durante 4 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo y se seca adicionalmente bajo alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite color pardo.

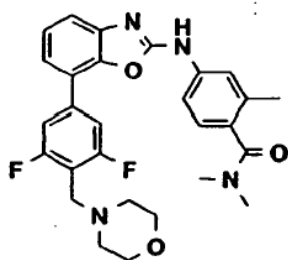
15 Utilizando las condiciones de reacción descritas para la preparación de los ejemplos previamente listados, especialmente como se describe en los ejemplos 64, 65 y 66, pueden prepararse los siguientes ejemplos. Los materiales de partida bien son comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de reactivos comercialmente disponibles utilizando metodología sintética tal como se describe en "preparación de materiales de partida" de los ejemplos 64, 65 y 66:

Ejemplo 67: {4-[7-(3-Fluoro-4-morfolin-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamini]-2-metil-fenil} -pirrolidin-1-ilmetanona:



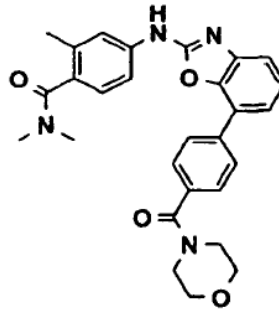
20 Rt = 1.96 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 515 (M+1)+.

Ejemplo 68: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



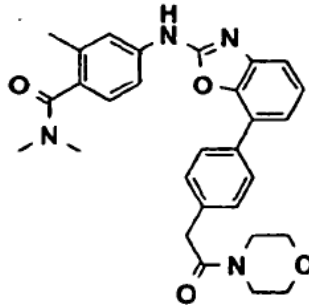
25 Rt = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 507 (M+1)+.

Ejemplo 69: 2,N,N-Trimetil-4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida:



Rt = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 485 (M+1)+.

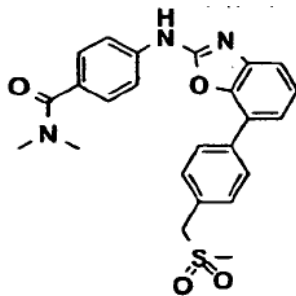
Ejemplo 70: 2,N,N-Trimetil-4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida:



5

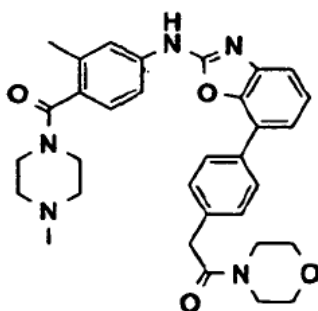
Rt = 1.896 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 499 (M+1)+.

Ejemplo 71: 4-[7-(4-Metanosulfonilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N,N-dimetil-benzamida:



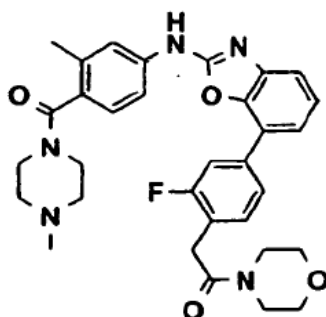
10 Rt = 1.89 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 450 (M+1)+.

Ejemplo 72: 2-(4-{2-[3-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)- fenilaminol-benzooxazol-7-il] -fenil}- 1-morfolin-4-il-etanona:



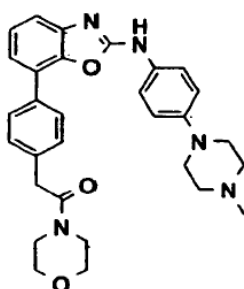
Rt = 1:855 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 554 (M+1)+.

5 **Ejemplo 73:** 2-(2-Fluoro-4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 1-morfolin-4-il-etanona:



Rt = 1.697 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 572 (M+1)+.

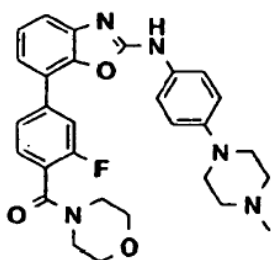
Ejemplo 74: 2-(4-{2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)- fenilaminol]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 1-morfolin-4-il-etanona:



10

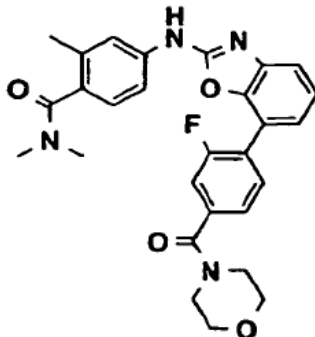
Rt = 1.65 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 512 (M+1)+.

Ejemplo 75: (2-Fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- morfolin-4-il-etanona:



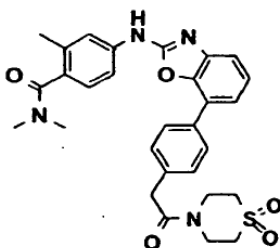
Rt = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 516 (M+1)+.

Ejemplo 76: 4-{7-[2-Fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



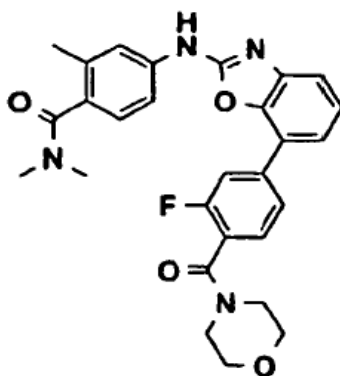
5 Rt = 1.892 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 503 (M+1)+.

Ejemplo 77: 4-(7-{4-(2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil)-fenil}-benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida:



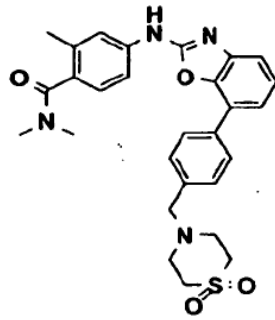
10 Rt = 1.88 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 547 (M+1)+.

Ejemplo 78: 4-{7-[3-Fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



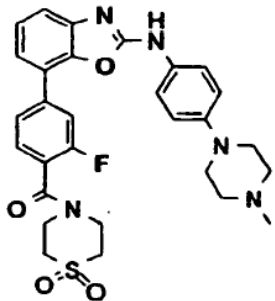
15 Rt = 1.935 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 503 (M+1)+.

Ejemplo 79: 4-(7-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida:



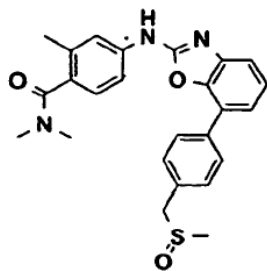
Rt = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 519 (M+1)+.

5 **Ejemplo 80:** (1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)- (2-fluoro-4-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)- fenilamino]- benzooxazol-7-il} -fenil)- metanona:



Rt = 1.64 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 564 (M+1)+.

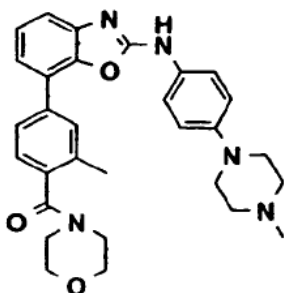
Ejemplo 81: 4-[7-(4-Metanosulfinilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetilbenzamida:



10

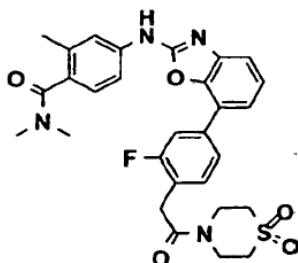
Rt = 1.79 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA; velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 448 (M+1)+.

Ejemplo 82: (2-Metil-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- morfolin-4-ilmetanona:



Rt = 1.88 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 512 (M+1)+.

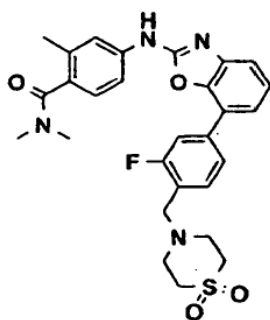
Ejemplo 83: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- 2-oxo-etil] -3-fluoroFenil} -benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida:



5

Rt = 1.924 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 565 (M+1)+.

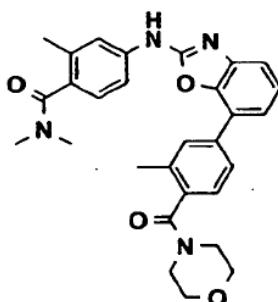
Ejemplo 84: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3-fluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



10

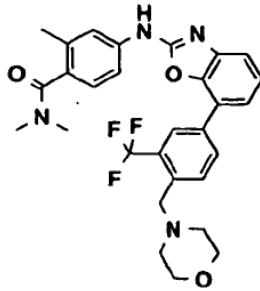
Rt = 1.786 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 537 (M+1)+.

Ejemplo 85: 2,N,N-Trimetil-4-{7-[3-metil-4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida:



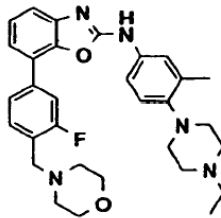
15 Rt = 1.914 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 499 (M+1)+.

Ejemplo 86: 2,N,N-Trimetil-4-[7-(4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-benzamida:



Rt = 1.75 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 539 (M+1)+.

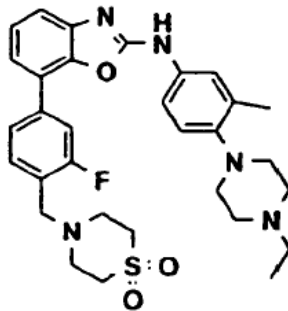
Ejemplo 87: [4-(4-Etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetilfenil)- benzooxazol-2-il] -amina:



5

Rt = 1.57 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 530 (M+1)+.

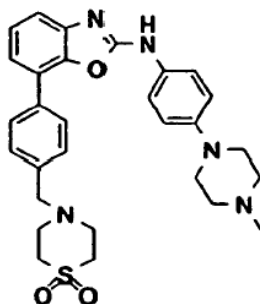
Ejemplo 88: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomoroholin-4-ilmetil)- 3-fluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -[4-(4-etilpiperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -amina:



10

Rt = 1.64 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 578 (M+1)+.

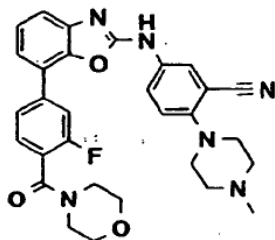
Ejemplo 89:{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- fenil] -benzooxazol-2-il} -[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil] -amina:



15

Rt = 1.52 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 532 (M+1)+.

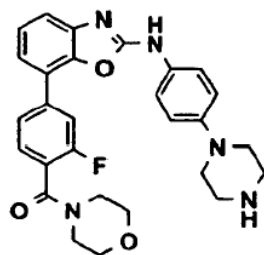
Ejemplo 90: 5-{7-[3-Fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-benzooxazol-2-ilamino}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo:



5

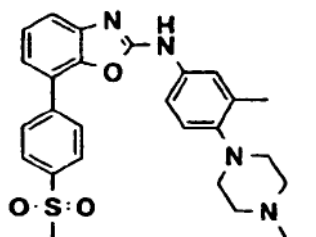
Rt = 1.76 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM. 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 1.76 (M+1)+.

Ejemplo 91: {2-Fluoro-4-[2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona:



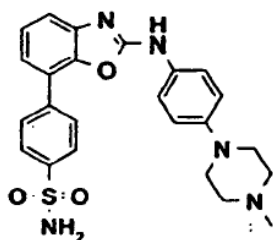
10 Rt = 1.89 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 502 (M+1)+.

Ejemplo 92: [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metanosulfonil-fenil)-benzooxazol-2-il]-amina:



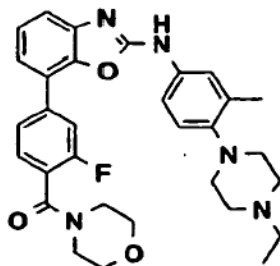
15 Rt = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM. 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 491 (M+1)+.

Ejemplo 93: 4-{2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-benzooxazol-7-il}-bencenosulfonamida:



Rt = 1.81 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 464 (M+1)+.

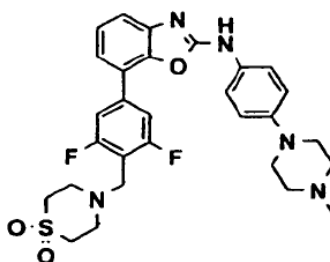
Ejemplo 94: (4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-fluoro-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



5

R1 = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 544 (M+1)+.

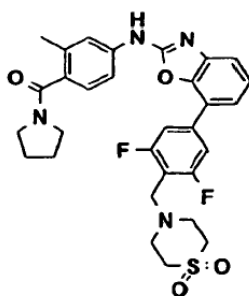
Ejemplo 95: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenil] -amina:



10

Rt = 1.50 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 568 (M+1)+.

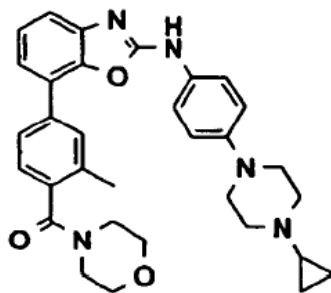
Ejemplo 96: (4-{7-(4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino)-2-metil-fenil)- pirrolidin-1-il-metanona:



15

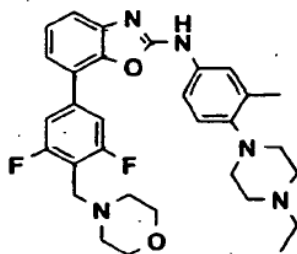
Rt = 2.20 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 581 (M+1)+.

Ejemplo 97: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- fenilaminol-benzooxazol-7-il} -2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



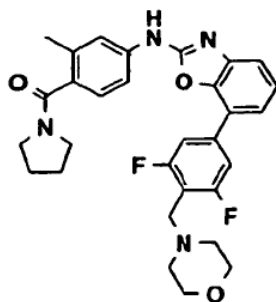
Rt = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 538 (M+1)+.

5 **Ejemplo 98:** [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(4-(4-etilpiperazin-1-il)- 3-metilfenil) - amina:



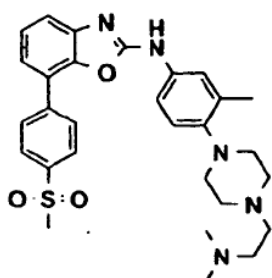
Rt = 1.58 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM. 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 548 (M+1)+.

10 **Ejemplo 99:** {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilaminol-2-metil-fenil] -pirrolidin-1-il- metanona:



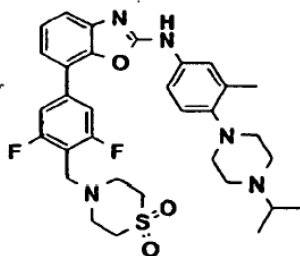
Rt = 1.96 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 533 (M+1)+.

15 **Ejemplo 100:** {4-[4-(2-Dimetilamino-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil] -[7-(4-metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il]- amina:



Rt = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 534 (M+1)+.

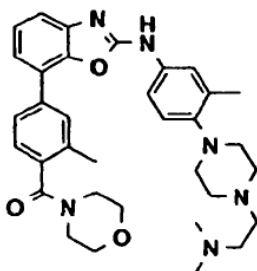
Ejemplo 101: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -amina:



5

Rt = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100%-CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 610 (M+1)+.

Ejemplo 102: [4-(2-(4-[4-(2-Dimetilamino-etil)piperazin-1-il] -3-metil-fenilamino)-benzooxazol-7-il)- 2-metilfenil] - morfolin-4-il-metanona:



10

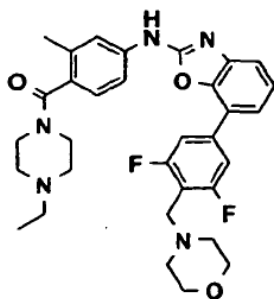
Rt = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM. 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 583 (M+1)+.

Ejemplo 103: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ylmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida:



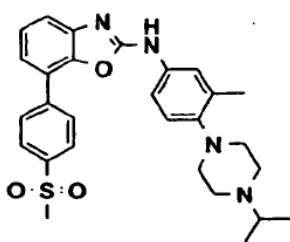
15 Rt = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 535 (M+1)+,

Ejemplo 104: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-metil-fenil} -(4-etilpiperazin-1-il)- metanona:



Rt = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 576 (M+1)+.

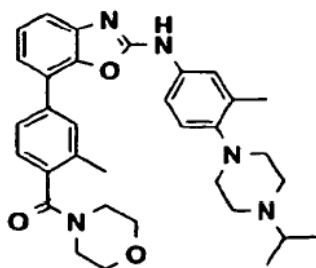
Ejemplo 105: [4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(4-metanosulfonilfenil)- benzoxazol-2-il] -amina:



5

Rt = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)+.

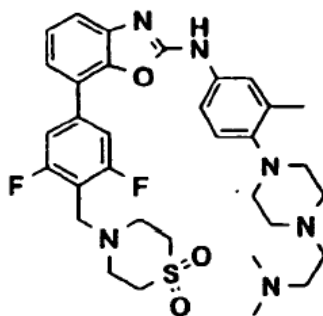
Ejemplo 106: (4-{2-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzoxazol-7-il} -2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



10

Rt = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 554 (M+1)+.

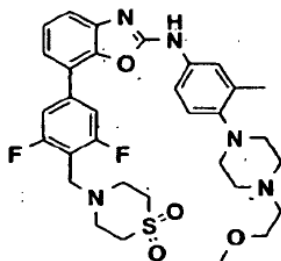
Ejemplo 107: {4-[4-(2-Dimetilamino-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -{7-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzoxazol-2-il} -amina:



15

Rt = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 639 (M+1)+.

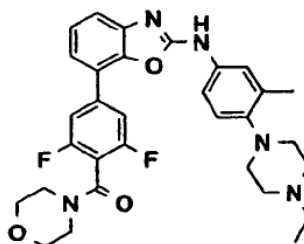
Ejemplo 108: {7-(4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)3,5-difluoro-fenil) -benzooxazol-2-il} -{4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -amina:



5

Rt = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 626 (M+1)+.

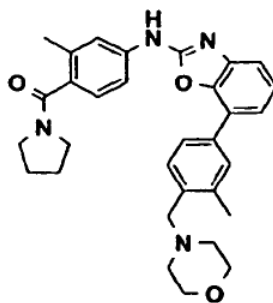
Ejemplo 109: (4-(2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilaminol-benzooxazol-7-il] -2,6-difluoro-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



10

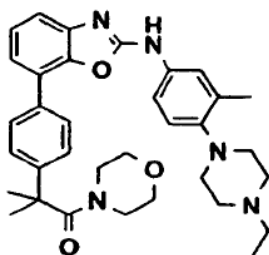
Rt = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 562 (M+1)+.

Ejemplo 110: {2-Metil-4-[7-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilaminol-fenil] -pirrolidin-1-il-metanona:



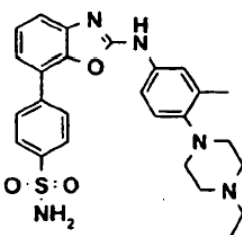
15 Rt = 1.98 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 511 (M+1)+.

Ejemplo 111: 2-(4-(2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il) -fenil)- 2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



Rt = 2.08 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 568 (M+1)+.

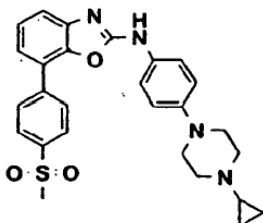
Ejemplo 112: 4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -bencenosulfonamida:



5

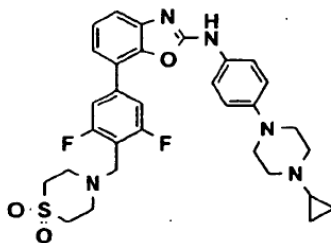
Rt = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 492 (M+1)+.

Ejemplo 113: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- fenil] -[7-(4-metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -amina:



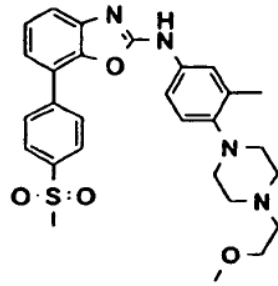
10 Rt = 1.95 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 489 (M+1)+.

Ejemplo 114: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- fenil] -{7-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -amina:



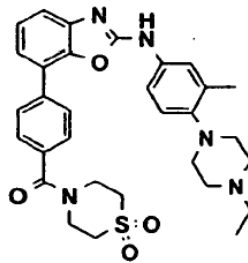
15 Rt = 1.95 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 594 (M+1)+.

Ejemplo 115: [7-(4-Metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -{4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -amina:



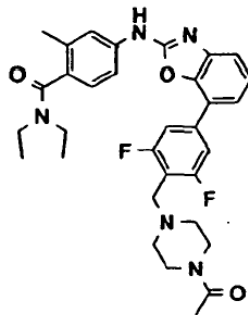
Rt = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 521 (M+1)+.

5 **Ejemplo 116:** (1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- (4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]- benzooxazol-7-il} -fenil)- metanona:



Rt = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 574 (M+1)+.

10 **Ejemplo 117:** 4-{7-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-N,N-dietil-2-metil-benzamida:



Rt = 2.014 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 576 (M+1)+.

Ejemplo 118: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-piperazin-1-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida:

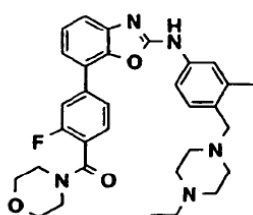


Rt = 1.96 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 534 (M+1)+.

El Ejemplo 118 se prepara a partir de ácido 4-{4-[2-(4-dietilcarbamoil-3-metil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -2,6-difluoro-bencil} -piperazin-1-carboxílico tert-butil éster, como sigue:

- 5 Una mezcla de 0.146 g (0.224 mmol) tert-butil éster del ácido 4-{4-[2-(4-dietilcarbamoil-3-metil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -2,6-difluoro-bencil} -piperazin-1-carboxílico, 2 ml de ácido trifluoroacético y 10 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, 100% EtOAc => EtOAc: MeOH = 1:1 + 1% de trietilamina) para producir 0.04 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 119: (4-{4-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il] -2-fluoro-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



- 15 Rt = 1.85 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 558 (M+1)+.

La 1-etil-4-(2-metil-4-nitro-bencil)- piperazina usada para la preparación del Ejemplo 119 se prepara como sigue:

a) (2-Metil-4-nitro-fenil)- metanol:

- 20 A una disolución de 5.08 g (27.2 mmol) de ácido 2-metil-4-nitrobenzoico en 50 ml de THF seco, 41 ml (41 mmol) de complejo borano-THF (solución 1 M en THF) se agrega gota a gota a 0°C. Después de la terminación de la adición del borano, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de eso se agrega lentamente un solución de K₂CO₃ (1.33 g en 49 ml de agua) bajo agitación. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se toma en dietiléter, se agita vigorosamente y el compuesto del título se obtiene después de filtración en forma de un sólido cristalino amarillo.

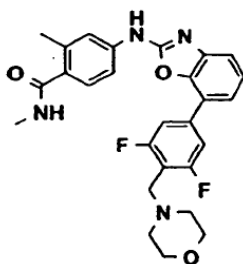
b) 1-Bromometil-2-metil-4-nitro-benceno:

- 30 A una disolución de 4.55 g (27.2 mmol) (2-metil-4-nitro-fenil)- metanol se agregan 10.8 g (40.8 mmol) y 13.7 g trifetilfosfina (40.8 mmol) de tetrabromuro de carbono a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora. Después de eso la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, 100% hexano => 100% EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

c) 1-Etil-4-(2-metil-4-nitro-bencil)- piperazina:

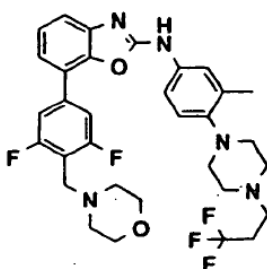
- 35 Una solución de 1 g (3.78 mmol) 1-bromometil-2-metil-4-nitro-benceno, 0.539 ml (4.16 mmol) 1-etilpiperazina y 0.63 ml (4.54 mmol) trietilamina en 15 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía (sílica gel, 100% EtOAc => EtOAc : MeOH = 7:3) para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

- 40 **Ejemplo 120:** 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N-dimetil-benzamida:



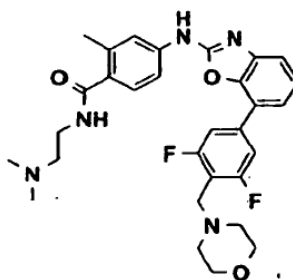
Rt = 1.83 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 493 (M+1)+.

- 5 **Ejemplo 121:** [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3-metil-4-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)- piperazin-1-il] -fenil) -amina:



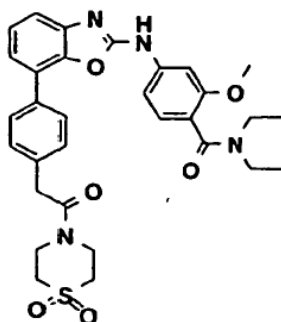
Rt = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min): MS: 616 (M+1)+.

- 10 **Ejemplo 122:** 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)- 2-metil-benzamida:



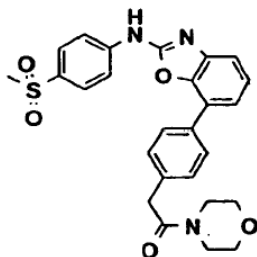
Rt = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 550 (M+1)+.

- 15 **Ejemplo 123:** 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- 2-oxo-etil] -fenil} -benzooxazol-2-ilamino) -N,N-dietil-2-metoxi-benzamida:



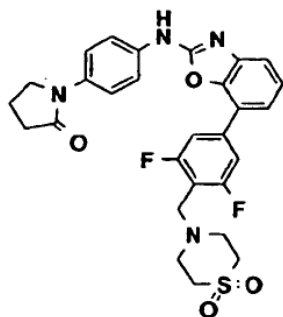
Rt = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 591 (M+1)+.

Ejemplo 124: 2-{4-[2-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -1-morfolin-4-il-etanona:



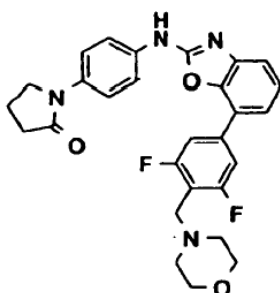
5 Rt = 1.97 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 492 (M+1)+.

Ejemplo 125: 1-(4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluorofenil] -benzooxazol-2-ilamino}-fenil)- pirrolidin-2-ona:



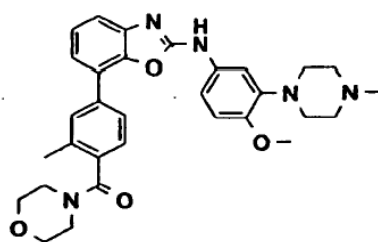
10 Rt = 2.144 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 553 (M+1)+.

Ejemplo 126: 1-{4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilaminofenil]- pirrolidin-2-ona:



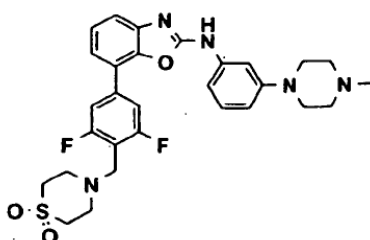
15 Rt = 1.93 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)+.

Ejemplo 127: (4-{2-[4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



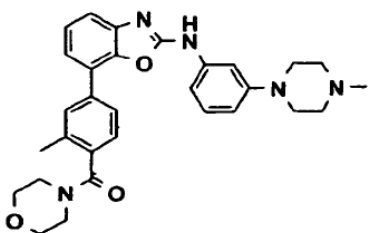
Rt = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 542 (M+1)+.

5 **Ejemplo 128:** {7-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -[3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenil] -amina:



Rt = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 568 (M+1)+.

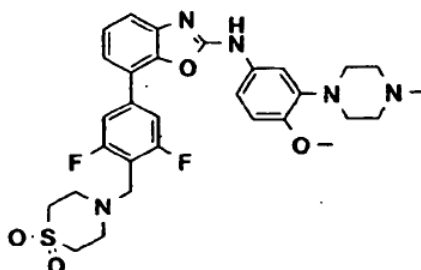
Ejemplo 129: (2-Metil-4-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- morfolin-4-ilmetanona:



10

Rt = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 512 (M+1)+.

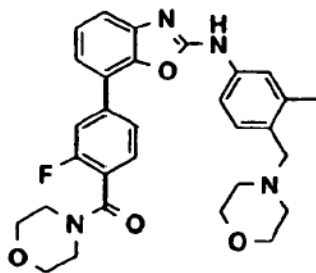
Ejemplo 130: {7-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenil] -amina:



15

Rt = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 598 (M+1)+.

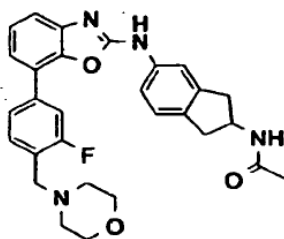
Ejemplo 131: {2-Fluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)benzooxazol-7-il] -fenil} -morfolin-4-il-metanona:



Rt = 1.95 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min). MS: 531 (M+1)+.

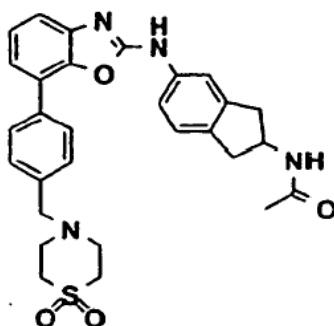
5 La 4-(2-metil-4-nitro-bencil)- morfolina usada en la preparación del Ejemplo 131 se prepara como se describe en el Ejemplo 119 usando morfolina en vez de 1-etil-piperazina.

Ejemplo 132: N-(5-[7-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzoxazol-2-ilaminol-indan-2-il] -acetamida:



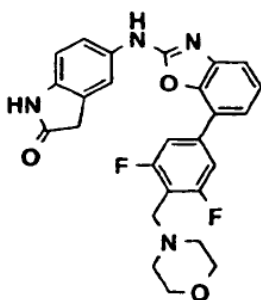
Rt = 1.64 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 501 (M+1)+.

10 **Ejemplo 133:** N-(5-[7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- fenil] -benzoxazol-2-ilamino)-indan-2-il)-acetamida:



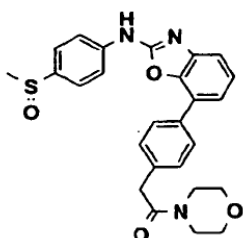
Rt = 1.67 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min): MS: 530 (M+1)+.

15 **Ejemplo 134:** 5-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzoxazol-2-ilaminol-1,3-dihidro-indol-2-ona:



Rt = 1:78 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 477 (M+1)+.

Ejemplo 135: 2-{4-[2-(4-Metanosulfinil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -1-morfolin-4-il-etanona:

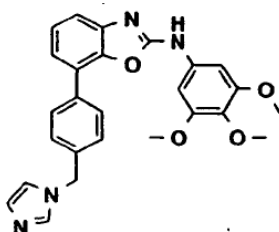


5

Rt = 1.82 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 476 (M+1)+.

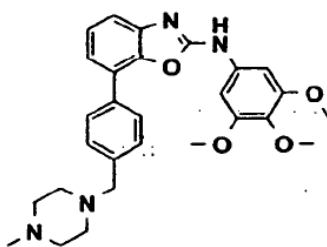
La 4-Metanosulfinil-fenilamina necesaria para la preparación del Ejemplo 135 puede prepararse como lo describe C. Almansa et al. en Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(16), 3463-3475.

10 **Ejemplo 136:** [7-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



Rt = 1.93 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 457 (M+1)+.

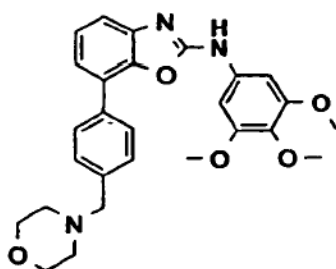
Ejemplo 137: {7-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)- fenil] -benzooxazol-2-il} -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina:



15

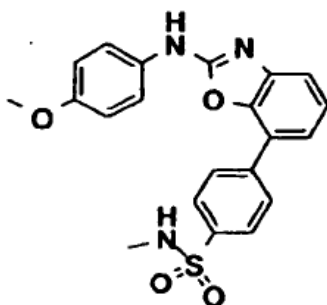
Rt = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 489 (M+1)+.

Ejemplo 138: [7-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxiFenil)- amina:



Rt = 1.904 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 476 (M+1)+.

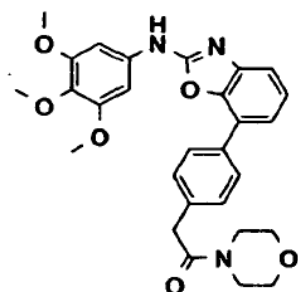
Ejemplo 139: 4-[2-(4-Metoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -N-metil-bencenosulfonamida:



5

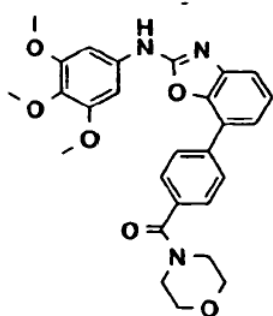
Rt = 2.28 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 410 (M+1)+.

Ejemplo 140: 1-Morfolin4-il-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -etanona:



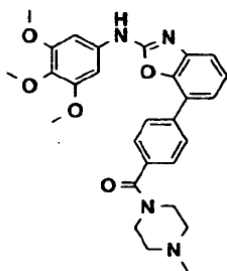
10 Rt = 2.186 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 504 (M+1)+.

Ejemplo 141: Morfolin-4-il-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metanona:



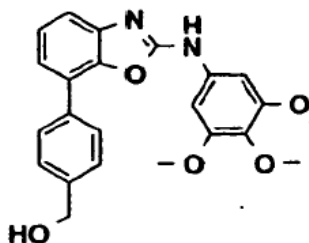
15 Rt = 2.176 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 490 (M+1)+.

Ejemplo 142: (4-Metil-piperazin-1-il)- 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metanona:



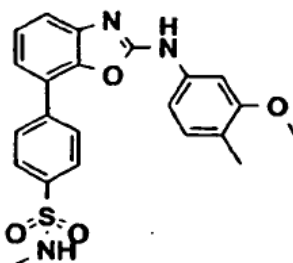
Rt = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 503 (M+1)+,

5 **Ejemplo 143:** {4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil}- metanol:



Rt = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 407 (M+1)+.

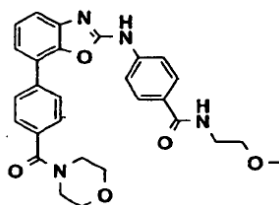
Ejemplo 144: 4-{2-(3-Metoxi-4-metil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -N-metilbencenosulfonamida:



10

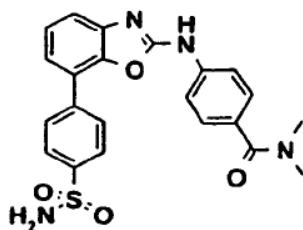
Rt = 2.44 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 424 (M+1)+.

Ejemplo 145: N-(2-Metoxi-etil)- 4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida:



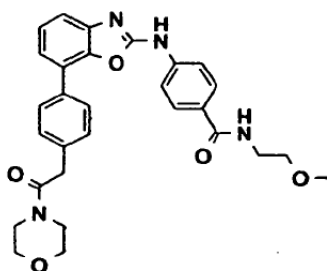
15 Rt = 2.035 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 501 (M+1)+.

Ejemplo 146: N,N-Dimetil-4-[7-(4-sulfamoiil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-benzamida



Rt = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 437 (M+1)+.

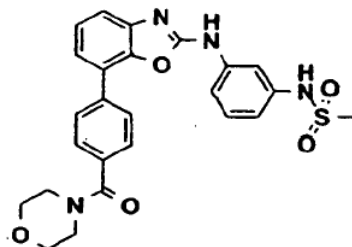
Ejemplo 147: N-(2-Metoxi-etil)- 4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida:



5

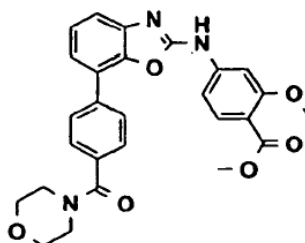
Rt = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 515 (M+1)+.

Ejemplo 148: N-(3-{7-[4-(Morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-fenil)- metanosulfonamida:



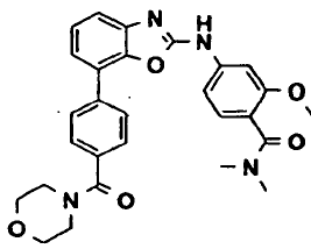
10 Rt = 2.07 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 493 (M+1)+.

Ejemplo 149: Ácido 2-Metoxi-4-(7-[4-(morfolina-4-carbonil)-penil]benzooxazol-2-ilamino)-benzoico metil éster:



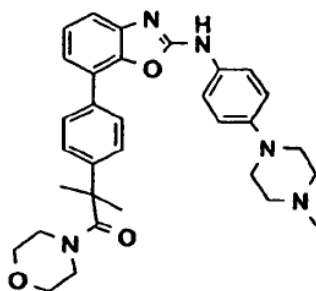
15 Rt = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 488 (M+1)+.

Ejemplo 150: 2-Metoxi-N,N-dimetil-4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida:



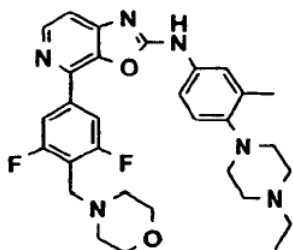
Rt = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 501 (M+1)+.

5 **Ejemplo 151:** 2-Metil-2-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzoxazol-7-il)- fenil)- 1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



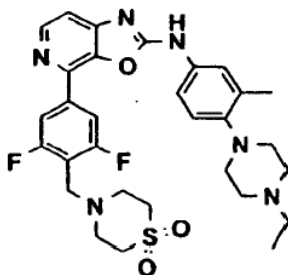
Rt = 2.06 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 540 (M+1)+.

10 **Ejemplo 152:** [4-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -(4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -amina:



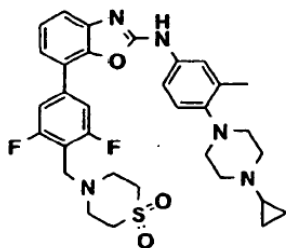
Rt = 1.58 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 549 (M+1)+.

15 **Ejemplo 153:** {4-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -oxazolo[5,4-c]piridin-2-il} -(4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -amina:



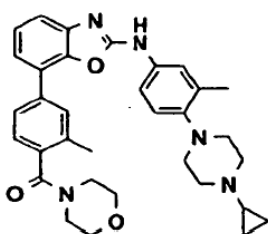
Rt = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 597 (M+1)+.

Ejemplo 154: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il)- amina:



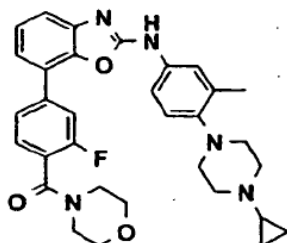
5 Rt = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 608 (M+1)+.

Ejemplo 155: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



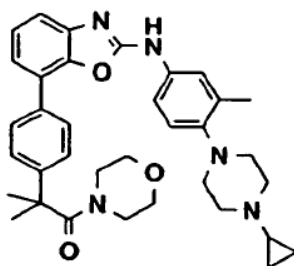
10 Rt = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 552 (M+1)+.

Ejemplo 156: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-fluoro-fenil)- morfolin-4-il-metanona:



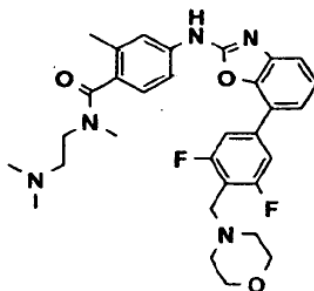
15 Rt = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 556 (M+1)+.

Ejemplo 157: 2-(4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



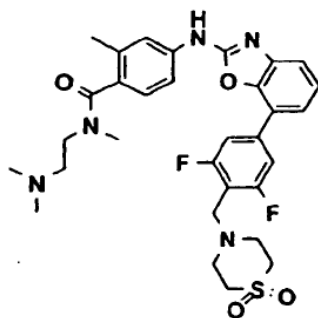
20 Rt = 2.11 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 580 (M+1)+.

Ejemplo 158: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-2,N-dimetil-benzamida:



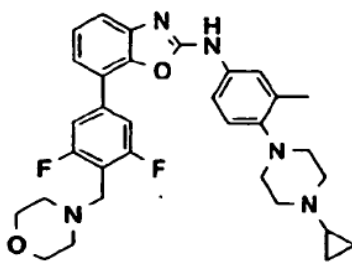
5 Rt = 1.72 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 564 (M+1)+.

Ejemplo 159: N-(2-Dimetilamino-etil)-4-[7-(4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-3,5-difluoro-fenil)-benzooxazol-2-ilamino]-2,N-dimetil-benzamida:



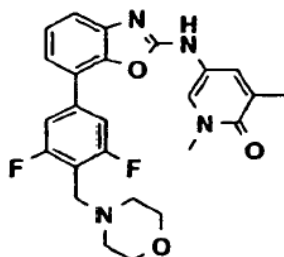
10 Rt = 1.91 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0m/min); MS: 612 (M+1)+.

Ejemplo 160: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-(7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-benzooxazol-2-il)-amina:



15 Rt = 1.82 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 560 (M+1)+.

Ejemplo 161: 5-[3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil-benzooxazol-2-ilamino]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona:



Rt = 1.72 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 467 (M+1)+.

La 5-amino-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona necesaria para la preparación del compuesto del título como sigue:

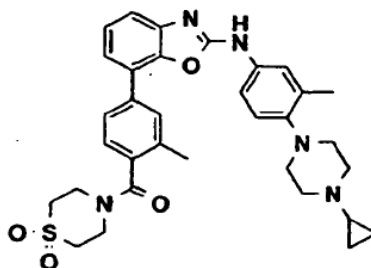
- 5 a) 5-Amino-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona:

Una solución de 1.0 g (5.77 mmol) 1,3-dimetil-5-nitro-1H-piridin-2-ona en 40 ml de MeOH:THF = 1:1 se hidrogena en presencia de 0.18 g de Pd/C al 10% (Engelhard 4505). La mezcla de reacción se filtra (se usan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

- b) 1,3-Dimetil-5-nitro-1H-piridin-2-ona:

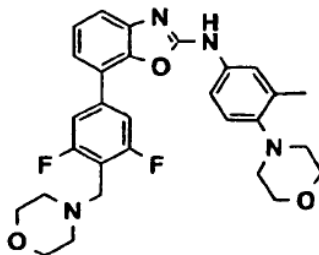
- 10 Se agita una mezcla de 1 g (6.49 mmol) 1-hidroxi-3-metil-5-nitropiridina, 0.197g (7.8 mmol) NaH y 0.61 ml (9.73 mmol) MeI en 20 ml de DMF a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título en forma de cristales blancuzcos.

- 15 **Ejemplo 162:** (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metil-fenil)- (1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- metanona:



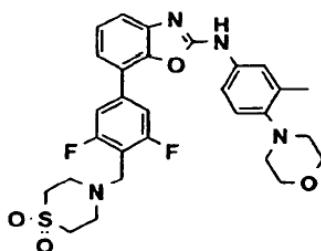
Rt = 2.03 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detección 210-250nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 600 (M+1) +.

- 20 **Ejemplo 163:** [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil) amina:



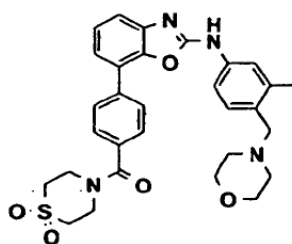
Rt = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0ml/min); MS: 521 (M+1)+.

- 25 **Ejemplo 164:** {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazo)-2-il} -(3-metil)- 4-morfolin-4-il-fenil)- amina:



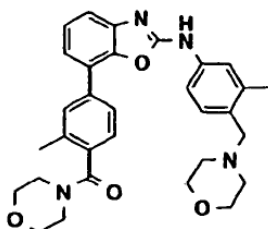
Rt = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 569 (M+1)+.

5 **Ejemplo 165:** (1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)- {4-12-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metanona:



Rt = 1.89 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nm, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 561 (M+1)+.

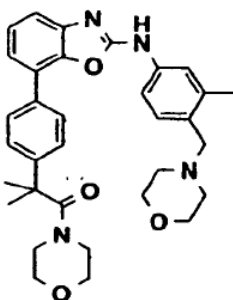
Ejemplo 166: {2-Metil-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -morfolin-4-il-metanona:



10

Rt = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1 x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 527 (M+1)+.

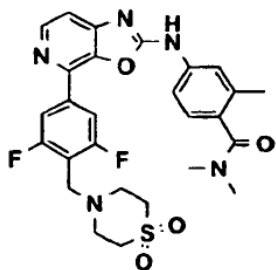
Ejemplo 167: 2-Metil-2-{4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



15

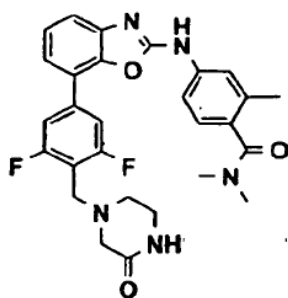
Rt = 2.06 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nm, 5% a 100% CH3CN en H2O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 555 (M+1)+.

Ejemplo 168: 4-{4-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida:

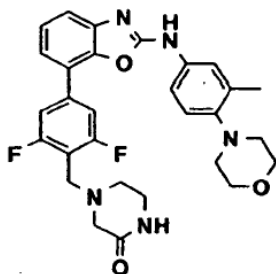


Rt = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50 mm, detección 210-250 nM, 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 2 min + 0.05% TFA, velocidad de flujo 1.0 ml/min); MS: 556 (M+1)+.

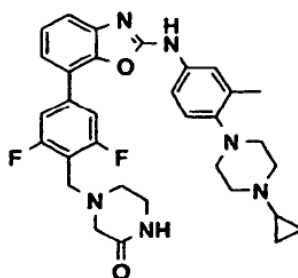
5 **Ejemplo 169:** 4-(7-[3,5-Difluoro-4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimetilbenzamida:



Ejemplo 170: 4-(2,6-Difluoro-4-(2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il)-bencil)-piperazin-2-ona:



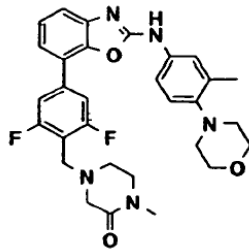
10 **Ejemplo 171:** 4-(4-(2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il)-2,6-difluorobencil)piperazin-2-ona:



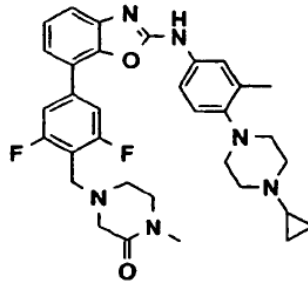
Ejemplo 172: 4-(7-[3,5-Difluoro-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetilbenzamida:



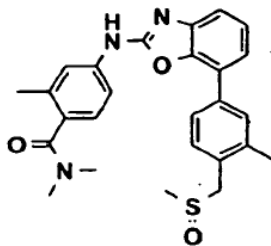
Ejemplo 173: 4-(2,6-Difluoro-4-(2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il) -bencil) -1-metil-piperazin-2-ona:



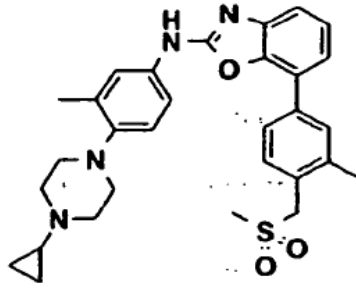
5 **Ejemplo 174:** 4-(4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2,6-difluoro-bencil)- 1-metil-piperazin-2-ona:



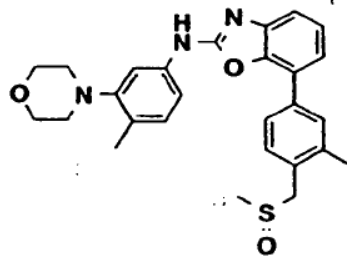
Ejemplo 175: 4-[7-(4-Metanosulfinilmetil-3-metil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



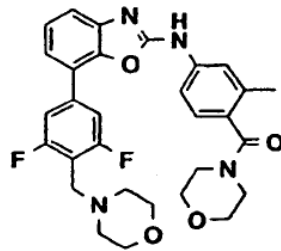
10 **Ejemplo 176:** [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(4-metanosulfonylmetil-3-metil-fenil)- benzooxazol-2-il] -amina:



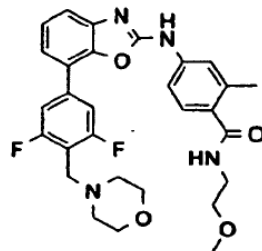
Ejemplo 177: [7-(4-Metanosulfinilmetil-3-metil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(4-metil-3-morfolin-4-il-fenil)- amina:



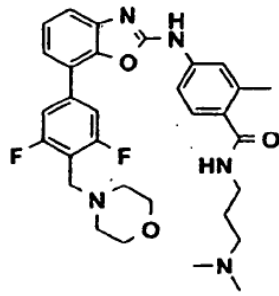
5 **Ejemplo 178:** {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-metil-fenil} -morfolin-4-il-metanona:



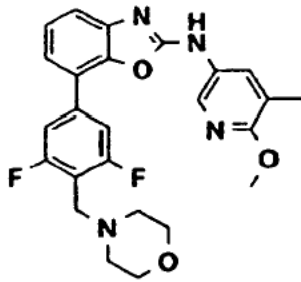
Ejemplo 179: 4-(7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)- 2-metil-benzamida:



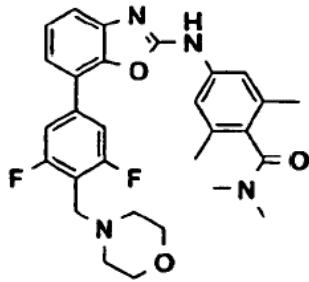
10 **Ejemplo 180:** 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)- 2-metil-benzamida:



Ejemplo 181: [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)- amina:

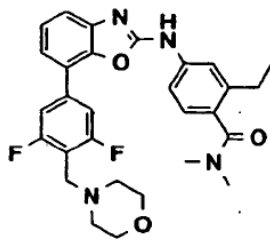


Ejemplo 182: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,6,N,N-tetrametil-benzamida:

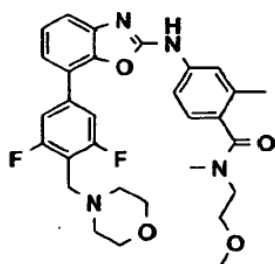


5

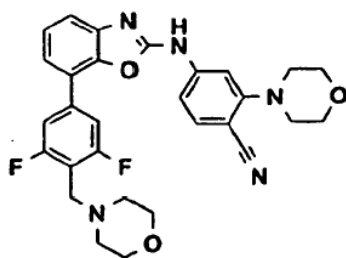
Ejemplo 183: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-etil-N,N-dimetil-benzamida:



Ejemplo 184: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)- N,N-dimetil-benzamida:



Ejemplo 185: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-morfolin-4-il-benzonitrilo:



Ejemplo 186: Cápsulas blandas

- 5 Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, comprendiendo cada una como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos precedentes, como sigue:

Composición:

Ingrediente activo 250 g

Lauroglicol 2 litros

- 10 Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé SA, Saint-Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. Se introducen entonces porciones de 0.419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

Ejemplo 187: Ensayos de perfilación de la familia EPK JAK/TYK-quinasa

- 15 La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la JAKfTYK quinasa puede demostrarse como sigue:

- 20 Todas las quinasa de la familia JAK/TYK-quinasa se utilizan como proteínas de fusión GST purificadas recombinantes, que contienen los dominios activos de quinasa. La GST-JAK1(866-1154), GST-JAK3(811-1124), y GST-TYK2(888-1187) se expresan y purifican por cromatografía de afinidad. La GST-JAK2(808-1132) se adquiere en Invitrogen (Carlsbad, USA, #4288).

Las pruebas con quinasa se basan en la prueba de desplazamiento de movilidad Caliper usando los sistemas LabChip 3000. Esta tecnología similar a la electroforesis capilar y utiliza la separación guiada por cargas de un sustrato y producto en un chip microfluído.

- 25 Todas las reacciones con quinasa se llevan a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos en un volumen de reacción total de 18 µl. Las placas de prueba se preparan con 0.1 µl por pozo del compuesto de prueba en la concentración de prueba apropiada como se describe bajo la sección "Preparación de las diluciones de compuestos". Las reacciones se inician combinando 9 µl de la mezcla sustrato (consistente de péptido y ATP) con 9 µl de dilución de quinasa. Las reacciones se incuban durante 60 minutos a 30°C y se detienen mediante la adición de 70 µl de regulador de detención (Hepes 100 mM, DMSO al 5%, 0.1% de agente de recubrimiento, EDTA 10 mM, Brij 35 al 0.015%).

30 Como sustratos en todas las reacciones se utilizan péptidos sintéticos marcados con fluorescencia. Un péptido derivado de la secuencia de IRS-1 (péptido IRS-1, FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂ (SEQ ID NO: 1); véase J. Biol. Chem. 268(33), 25146-51 (1993)) se utiliza para JAK1 y TYK2 y un péptido denominado JAK3tide (FITC-

GGEEEFELVKKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2); Upstate (Millipore), Temecula, California, EEUU)) para JAK2 y JAK3. Las condiciones específicas del ensayo se describen en la Tabla 1:

GGEEEFELVKKKK

Tabla 1: Condiciones de prueba de ensayos de quinasa individuales

Quinasa	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Regulador	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA,	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA,	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA,	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA,
Quinasa	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
DMSO	12 mM MgCl ₂ 0.6 %	9 mM MgCl ₂ 0.6 %	1.5 mM MgCl ₂ 0.6 %	9 mM MgCl ₂ 0.6 %
Concentración de quinasa	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
Concentración de sustrato péptido	5 PM	2 PM	2 PM	5 PM
Concentración de ATP	40 PM	20 PM	80 PM	30 PM

5 Las reacciones terminadas se transfieren a un lector Caliper LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Mountain View, California, EEUU) y se mide el rendimiento de cada reacción determinando la relación sustrato/producto.

Preparación de las diluciones de compuestos

10 Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO (10 mM) y se transfieren a tubos de fondo redondo o en forma de V Matrix de 1.4 mL que llevan un chip de matriz 2D único por distribuidores de compuestos individuales. Los números de estos chips están unidos distintivamente a los números de identificación del compuesto individual. Las soluciones madre se almacenan a -20°C si no se usan inmediatamente. Para el procedimiento de prueba los viales son descongelados e identificados mediante un escáner con lo cual se genera una hoja de trabajo que guía las etapas de trabajo subsecuentes.

15 Las diluciones de compuestos se hacen en placas de 96 pozos. Este formato permite el ensayo de máximo 40 compuestos de prueba individuales a 8 concentraciones (puntos sencillos) incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluye la producción de placas de predilución, placas maestras y placas de prueba:

20 Placas de predilución: Se usan placas de polipropileno de 96 pozos como placas de predilución. Se prepara un total de 4 placas de predilución incluyendo 10 compuestos de prueba cada uno sobre las posiciones de placa A1-A10, un compuesto estándar en A11 y un control de DMSO en A12. Todas las etapas de dilución se hacen con un robot Hamilton Star (Hamilton, Co., Reno, NV, EEUU).

Placas maestras: 100 µL de diluciones de compuestos individuales incluyendo compuestos estándar y controles de las 4 "placas de predilución" se transfieren a una "placa maestra" 384 incluyendo las siguientes concentraciones 1'820, 564, 182, 54,6, 18,2, 5,46, 1,82 y 0,546 µM, respectivamente en 90% de DMSO.

25 Placas de prueba: Se preparan entonces placas de prueba idénticas transfiriendo con pipeta 100 nL de cada una de las diluciones de los compuestos de las placas maestras en "placas de prueba" de 384 pozos. A continuación los compuestos se mezclan con 9 µL de componentes de prueba más 9 µL de enzima correspondiente a etapas de dilución 1:181 permitiendo la concentración final de 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 y 0.003 mM, respectivamente. La preparación de las placas maestras se maneja mediante un robot Matrix PlateMate Plus (Thermo Fisher Scientific, Handforth, Cheshire, Reino Unido) y las placas de replicación mediante el robot Hummingbird (Genomic Solutions, Inc., Ann Arbor, Michigan, EEUU).

30 Sobre la base de estos estudios, un compuesto de la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra trastornos dependientes de la proteína quinasa, especialmente enfermedades proliferativas mediadas por la actividad de quinasa JAK/TYK.

35 Compuestos ejemplificados que muestran las actividades inhibitoras de enzima JAK2 con valores IC₅₀ de 0.1 a 1000 nM como se muestra en la siguiente etapa.

ES 2 377 148 T3

Ejemplo	IC50 con prueba en ejemplo presente (micromol/l)	IC50 con prueba en descripción general (denominada " método alternativo al dado en los ejemplos ") (micromol/l) ("placa instantánea")
1		0.3366667
2		0.29625
3		0.5833333
4		0.099
5		0.15
6		0.1782
7		0.21
8		0.368

Ejemplo	IC50 con prueba en ejemplo presente (micromol/l)	IC50 con prueba en descripción general (denominada " método alternativo al dado en los ejemplos ") (micromol/l) ("placa instantánea")
9		0.59
10		0.1316667
11		0.1474
12		0.67
13		0.174
14		0.61
15		0.57
16	0.035	0.093
17	0.012	0.04
18	0.01	0.01
19		0.17
20		1
21	0.019	0.016
22		0.14
23		0.19
24	0.019	0.079
25		0.14
26		0.052
27		0.2
28		0.31
29	0.066	0.25
30	0.021	0.041
31	0.0162333	0.0605
32		0.27
33		0.29
34		0.54
35		0.12
36		0.12

ES 2 377 148 T3

37		0.24
38	0.31	0.45
39		1.2
40		1.1
41		0.41
42		1.2
43		1.9
44		0.93

ES 2 377 148 T3

(continuación)

Ejemplo	IC50 con prueba en ejemplo presente (micromol/l)	IC50 con prueba en descripción general (denominada " método alternativo al dado en los ejemplos ") (micromol/l) ("placa instantánea")
45		0.95
46		0.35
47		0.5933333
48		0.7
49		0.52
50		0.61
51		0.45
52		0.15
53		0.5566667
54		0.35
55		0.42
56	0.051	0.11
57	0.037	0.15
58	0.037	0.0415
59		0.041
60	0.17	0.16
61		0.087
62	0.016	0.23
63		
64	0.0042	
65	0.00825	
66	0.00645	
67	0.014	
68	0.019	
69	0.0079	
70	0.0062	
71	0.015	
72	0.017	
73	0.00515	
74	0.005	
75	0.0065	
76	0.013	
77	0.0033	
78	0.0045	
79	< 0.003	

ES 2 377 148 T3

80	0.0062	
----	--------	--

(continuación)

Ejemplo	IC50 con prueba en ejemplo presente (micromol/l)	IC50 con prueba en descripción general (denominada " método alternativo al dado en los ejemplos ") (micromol/l) ("placa instantánea ")
81	0.017	
82	0.0048	
83	< 0.003	
84	< 0.003	
85	0.0093	
86	0.079	
87	0.0048	
88	< 0.003	
89	0.06	
90	0.0565	
91	0.064	
92	0.0101	
93	0.052	
94	0.0069	
95	0.00685	
96	0.00435	
97	0.0215	
98	0.0052	
99	0.0192	
100	0.0165	
101	0.0036	
102	0.00565	
103	0.014	
104	0.015	
105	0.02	
106	0.00615	
107	0.0043	
108	0.0103	
109	0.011	
110	0.088	
111	0.0165	
112	0.0175	
113	0.27	
114	0.01415	
115	0.039	

ES 2 377 148 T3

116	0.015	
-----	-------	--

(continuación)

Ejemplo	IC50 con prueba en ejemplo presente (micromol/l)	IC50 con prueba en descripción general (denominada " método alternativo al dado en los ejemplos ") (micromol/l) ("placa instantánea ")
117	0.0295	
118	0.043	
119	0.0195	
120	0.039	
121	0.21	
122	0.01115	
123	0.0054	
124	0.0052	
125	0.0705	
126	0.165	
127	0.03	
128	0.019	
129	0.045	
130	0.00655	
131	0.0195	
132	0.021	
133	0.014	
134	0.098	
135	0.018	
136	0.018	
137	0.16	
138	0.014	
139	0.12	0.4
140	0.0037	0.14
141	0.0081	0.22
142	0.0585	0.7
143	0.0165	
144	0.725	
145	0.055	
146	0.0195	
147	0.028	
148	0.05	
149	0.062	
150	0.025	
151	0.0275	

ES 2 377 148 T3

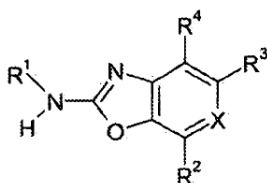
152	0.18	
-----	------	--

(continuación)

Ejemplo	IC50 con prueba en ejemplo presente (micromol/l)	IC50 con prueba en descripción general (denominada " método alternativo al dado en los ejemplos ") (micromol/l) ("placa instantánea")
153	0.026	
154	0.0033	
155	0.0135	
156	0.0205	
157	0.01175	
158	0.021	
159	0.0062	
160	0.018	
161	0.08	
162	0.0089	
163	0.01155	
164	0.00725	
165	0.011	
166	0.01115	
167	0.014	
168	0.13	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



(I)

5 en donde

X es N o CR₅, en donde R₅ es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi; C1-C7-Alquilo, amino N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

R₁ es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y

10 R₂ es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido el cual está enlazado a través de un átomo de carbonos;

R₃ es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R₄ es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

o sales de los mismos, y

15 excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenil-benzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde, si se menciona, arilo no sustituido o sustituido es una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo, los cuales son no sustituidos o sustituido con uno o más, preferiblemente hasta tres, más preferiblemente hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de heterociclilo no sustituido o sustituido como se describe más abajo, especialmente pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tal como oxopirrolidino, C1-C7-alquilpirrolidinilo, 2,5-di-(C1-C7alquil)pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(C1-C7alquil)- pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, C1-C7-alquilpirazolidinilo, piridinilo, C1-C7-alquilpiperidinilo, piperidino, piperidino sustituido con amino o N-mono- o N,N-di-[C1-C7-alquilo, fenilo, C1-C7-alcanoilo y/o fenil- C1-C7-alquil)- amino, piperidinilo no sustituido o sustituido con N-C1-C7- alquilo enlazado a través de un átomo de carbono de anillo, piperazino, C1-C7-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxotiomorfolino; C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7 alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil)- C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, fenilo, naftilo, mono a tri-[C1-C7-alquilo, halo y/o ciano]-fenilo o mono a tri-[C1-C7-alquilo, halo y/o ciano]-naftilo: C3-C8-cicloalquilo, mono a tri-[C1-C7-alquilo y/o hidroxil]-C3-C8-cicloalquilo; halo, hidroxil, C1-C7-alcoxi, C1-C7alcoxi- C1-C7- alcoxi, (C1-C7-alcoxi)- C1-C7- alcoxi- C1-C7-alcoxi, halo-C1-C7-alcoxi, fenoxil, naftiloxil, fenil- o naftil- C1-C7-alcoxi; amino-C1-C7-alcoxi, C1-C7-alcanoiloxil, benzoiloxil, naftoiloxil, formilo (CHO), amino, N-mono o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carboxil, C1-C7- alcoxi carbonilo, e.g.; fenil- o naftilo: C1-C7- alcoxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo; C1-C7-alcanoilo, tal como acetilo, benzoilo, naftoil, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, tal como carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan de C1-C7- alquilo, (C1-C7-alcoxi)-C1-C7-alquilo y hidroxil-C1-C7-alquilo; amidino, guanidino, ureido, mercapto, C1-C7- alquiltio, fenil- o naftiltio, fenil- o naftil- C1-C7-alquiltio, C3-C7-alquil-feniltio, C1-C7- alquil-naftiltio, halógeno- C1-C7- alquilmercapto, sulfo, C1-C7- alcanosulfonilo, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil- C1-C7-alquilsulfonilo, alquilfenilsulfonilo, halógeno-C1-C7-alquilsulfonilo, tal como trifluorometanosulfonilo; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido-C1-C7-alquilo, especialmente azidometilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro; donde cada fenilo o naftilo, (también en fenoxil o naftoxil) mencionados anteriormente son sustituyentes o parte de un sustituyente de alquilo sustituido (o también de arilo, heterociclilo sustituidos, etc., mencionados aquí) es por sí mismo no sustituido o sustituido con uno o más, e.g. hasta tres, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes seleccionados independientemente de halo, especialmente fluoro, cloro, bromo o iodo, halo-C1-C7-alquilo, tal como trifluorometilo, hidroxil, C1-C7-alcoxi, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7- alquilo y/oC1-C7-alcanoil)- amino;

nitro, carboxil, C1-C7-alcoxycarbonilo carbamoilo, ciano y/o sulfamoil;

heterociclilo no sustituido o sustituido es un radical heterociclilo que es insaturado (= porta el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en los anillos), saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención bicíclico o tricíclico; y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, lo más preferiblemente de 4 a 10 y lo más preferiblemente 6 átomos de anillo; donde uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos de carbono de anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo el anillo de enlazamiento preferiblemente 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anillo; radical heterociclilo (heterocicliil) que es no sustituido o sustituido con uno o más, especialmente 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de los sustituyentes definidos más arriba para alquilo sustituido; y donde heterociclilo es especialmente un radical heterociclilo seleccionado del grupo consistente de oxiranilo, aziranilo, aziridinilo, 1,2-oxatiolanilo, tienilo (= tiofenil), furanilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolilo, prazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizínilo, azepanilo, diazepanilo, especialmente 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, Indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quiriolizínilo, isoquinolilo, quinalilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidrobenza[1,4]dioxin-6-ilo, siendo cada uno de estos radicales no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para arilo sustituido.

y X, R3 y R4 son como se definió en la reivindicación 1.

o una sal del mismo (preferiblemente aceptable desde el punto de vista farmacéutico), y

excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenil-benzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- pipéridin-4-il-amina.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, si se menciona,

arilo sustituido o no sustituido es fenilo, naftilo o indanilo que es no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, hidroxil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcóxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonilamino-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo-pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcóxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo; (C1-C7-alcóxi-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanoilo o C3-C10-cicloalquil)- oxopiperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alcanoil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, oxo-piperaxin-1-il-C1-C7-alquilo, imidazol-1-il-C1-C7-alquilo, pirrolidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, morfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, tiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcóxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxopirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcóxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-9-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil), C1-C7-alcóxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S, S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolin-sulfonilo, tiomorfolin-sulfonilo, S-oxo-tiomorfolin-sulfonilo, S,S-dioxotiomorfolin-sulfonilo, ciano y nitró;

y heterociclilo no sustituido o sustituido es preferiblemente pirrolilo, oxo-pirrolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2-oxo-2,3-dihidroindolilo o 1H-piridinonilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente de las que se acaban de mencionar para el arilo sustituido,

o una sal de los mismos, o

excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenilo benzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X es CR5 o N, en donde R5 es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

5 R1 es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente R1 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, indolilo, dihidroindolilo o oxo-dihidroindolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonilamino-C1-C7-alquilo, pirrolidino-C1-C7-alquilo, oxo-pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxotiomorfolino-C1-C7-alquilo, carbamoilo-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolin-sulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro,

25 R2 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, pirazolilo, tiofenilo, indolilo, dihidroindolilo, oxo-dihidroindolilo, quinolinilo; isoquinolinilo o 1H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo,

hidroxil-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, pirrolidino-

30 C1-C7-alquilo, oxo-pirrolidino-C1-C7-alquilo, piperidino-C1-C7-alquilo, piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o (C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7-alcanoil)- piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, pirrolidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperidin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, 4-(C1-C7 alquil)piperazin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, morfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, tiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanoilo o C3-C10-cicloalquil)- oxo-piperazin-1-il-C1-C7-alquilo, morfolino-C1-C7-alquilo, tiomorfolino-C1-C7-alquilo, S-mono- o S,S-dioxotiomorfolino-C1-C7-alquilo, imidazol-1-il-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, halo-C1-C7-alquilo o C3-C10-cicloalquil)- piperazin-1-ilo, 4-(amino-C1-C7-alquil)- piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilamino)-C1-C7-alquil] -piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquilo, C1-C7-alcoxi-C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo y/o (N'-mono- o N',N'-di-(C1-C7-alquil)- amino-C1-C7-alquil)- carbamoilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(C1-C7-alquil)piperazin-1-carboxilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolin-sulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, S-oxo-tiomorfolinosulfonilo, S,S-dioxotiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro,

50 preferiblemente en la posición meta (más preferiblemente una vez), meta (preferiblemente hasta una vez) y en la para R3 es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R4 es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

55 excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenilbenzooxazol-2-il)- amina y (7-fenilbenzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina.

5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X es CR5 o N, en donde R5 es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo

o preferiblemente hidrógeno;

R1 es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido,

- 5 R2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o 1 H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil-amino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, amino, N-mono o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoilo, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinisulfonilo, tiomorfolinisulfonilo, ciano y nitro,

R3 es ciano, hidroxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno; y

R4 es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenil-benzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- 20 X es CR5 o N, en donde R5 es halo, ciano, hidroxilo, C1-C7-alcoxi, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N, N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

R1 es arilo no sustituido o sustituido o es heterociclilo no sustituido o sustituido,

- 25 R2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o 1 H-benzoimidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado a través de un átomo de carbono y es no sustituido o sustituido por una a tres unidades estructurales seleccionadas independientemente del grupo consistente de C1-C7-alquilo, amino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanoilamino-C1-C7-alquilo, N-C1-C7-alcanosulfonil- amino-C1-C7-alquilo, carbamoil-C1-C7-alquilo, [N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamoil] -C1-C7-alquilo, C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo. C1-C7-alcanosulfonil-C1-C7-alquilo, halo, hidroxilo, C3-C7-alcoxi, amino, N-mono o N,N-di-(C1-C7-alquil)- amino, C1-C7-alcanoilamino, C1-C7-alcanosulfonilamino, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- carbamol, sulfo, C1-C7-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C1-C7-alquil)- sulfamoilo, morfolinisulfonilo, tiomorfolinisulfonilo, ciano y nitro, preferiblemente en la posición meta, meta y para, o para;

- 30

R3 es ciano, hidroxilo, C1-C7-alquilo, amino, N-mono- o N,N-di-C1-C7-alquilo o preferiblemente hidrógeno;

y R4 es hidroxilo, amino o preferiblemente hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

- 35 excluyendo los compuestos [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)- piperidin-4-il] -(7-fenil-benzooxazol-2-il)- amina y (7-fenil-benzooxazol-2-il)- piperidin-4-il-amina.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X es CH o N;

- 40 R1 es (especialmente 3,4,5)-trimetoxifenilo o es 4-morfolinofenilo, (especialmente 3,4- o 3,5)-dimetoxifenilo, (especialmente 4-) N-(2-metoxietil)- carbamoilfenilo, o (especialmente 4-) -N,N-(2-dimetilamino-etil)- carbamoilfenilo;

- 45 R2 es fenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-aminometil-fenilo, 3-aminometil-fenilo, 4-acetilaminometil-fenilo, 4-metanosulfonilaminometil-fenilo, 3-acetilaminometil-fenilo, 3-metanosulfonilaminometil-fenilo, 4-metanosulfonilaminometil-fenilo, 4-(N-metilcarbamoil) metil-fenilo, 4-metanosulfonilmetil-fenilo, 4-metanosulfonilmetil-fenilo, 3-clorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 3-aminofenilo, 2-aminofenilo, 3-N-metilamino-fenilo, 4-N,N-dimetilamino-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-metanosulfonilamino-fenilo, 4-metanosulfonilamino-fenilo, 3-metanosulfonilamino-fenilo, 4-carbamoilfenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-(N-metilcarbamoil)- fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil)- fenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 3-

metanosulfonilfenilo, 4-sulfamoilfenilo*, 4-(N-metilsulfamoil)- fenilo, 4-[N,N-(dimetil)- sulfamoil] -fenilo, 4-morfolinosulfonilfenilo, 4-cianofenil-, 3-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-amino-4-metil-fenilo, 3-amino-4-metoxifenilo, 3-amino-4-clorofenilo, 4-metoxi-3-nitrofenilo, 2H-pirazol-3-ilo, 5-N-metilcarbamoil-tiofenilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, quinolin-6-ilo o isoquinolin-4-ilo, y

5 cada uno de R3 y R4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X es CH o N;

10 R1 es fenilo, (especialmente 3,4,5-)trimetoxifenilo*, (especialmente 3,4- o 3,5-)dimetoxifenilo*, (especialmente 4-) morfolinofenilo, (especialmente 4-) N-(2-metoxietil)- carbamoilfenilo*, o (especialmente 4-)N,N-(2-dimetilaminoetil)- carbamoilfenilo*, (especialmente 4-)dimetilaminocarbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)(preferiblemente 4-)-(2-metoxi-etilpiperazin- (especialmente 1-)il- (especialmente 3-)metil-fenilo, (especialmente 4-)pirrolidin-1-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 3-) metil- (especialmente 4-)4-metilpiperazin-1-carbonil-fenilo, (especialmente 3- o 4-)4-metil-piperazin-1-il-fenilo*, (especialmente 4-)4-etilpiperazin-1-il- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)4-metil-piperazin-1-il- (especialmente 3-) ciano-fenilo, (especialmente 4-)piperazin-1-il-fenilo, (especialmente 4-)4-ciclopropil-piperazin-1-il-fenilo, (especialmente 4-)4-(2-dimetilaminoetil)- piperazin-1-il- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)4-isopropil-piperazin-1-il- (especialmente 3-) metilfenilo*, (especialmente 4-)N,N-dietilaminocarbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-)4-etilpiperazin-1-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-)(4-etipiperazin-1-ilmetil)- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-)N-metilaminocarbonil- (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 4-)4-(3,3,3-trifluoropropil)- piperazin-1-il- (especialmente 3-) metil- fenilo, (especialmente 4-)4-(2-(N',N'-dimetilamino)etil-aminocarbonil- (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 4-)metanosulfonil-fenilo*, (especialmente 4-) [(especialmente 2-)oxo-pirrolidin-1-il] -fenilo, (especialmente 4-)N,N-dietilaminocarbonil- (especialmente 3-) metoxifenilo, (especialmente 3-)4-metilpiperazin-1-il- (especialmente 4-) metil-fenilo, (especialmente 3-) -4-metilpiperazin-1-il- (especialmente 4-) metoxi-fenilo*, (especialmente 3- o 4-)morfolinometil- (especialmente 4- o 3-) metil-fenilo, (especialmente 2-)acetilamino-indan- (especialmente 5-)ilo, (especialmente 2-) oxo-2,3-dihidroindol- (especialmente 5-)ilo, (especialmente 4-) metilsulfonilfenilo, (especialmente 4-) metoxifenilo, (especialmente 4-) metil- (especialmente 3-) metoxifenilo, (especialmente 4-) -N-(2-metoxietil)- aminocarbonil-fenilo, (especialmente 4-)N,N-dimetilcarbamoil-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilamino-fenilo, (especialmente 4-) metoxicarbonil- (especialmente 3-) metoxi-fenilo, (especialmente 4-) N,N-dimetilcarbamoil- (especialmente 3-) metoxi-fenilo, (especialmente 4-)(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- (especialmente 3-) metil-fenilo*, (especialmente 4-) -N-(2-(N',N'-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil- (especialmente 3-) metil-fenilo*, 1,3-dimetil-oxo-1H-piridin-5-ilo, (especialmente 3- o 4-) morfolino- (especialmente 4- o 3-) metilfenilo*, (especialmente 4-) morfolinometil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-) morfolin-1-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-) -N-2-(metoxietil) aminocarbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 4-) -N-(3-N',N'-dimetilaminopropil)- amino-carbonil- (especialmente 3-) metil-fenilo, (especialmente 5-)metil- (especialmente 6-) metoxi-piridin-3-ilo, (especialmente 4-)dimetilcarbamoil- (especialmente 3,5-)dimetil-fenilo, (especialmente 4-) dimetilcarbamoil- (especialmente 3-)etil-fenilo, (especialmente 4-)(4-) N,N-dimetilcarbamoil- (especialmente 3-) metil-fenilo o (especialmente 4-) morfolino- (especialmente 3-) ciano-fenil;

R2 es fenilo, (especialmente 4-) metilfenilo, (especialmente 3-) metilfenilo, (especialmente 2-) metilfenilo, (especialmente 4-)hidroximetil-fenilo, (especialmente 4-) aminometil-fenilo, (especialmente 3-) aminometil-fenilo, (especialmente 4-) acetilaminometil-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilaminometil-fenilo, (especialmente 3-)acetilaminometilfenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilaminometil-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilaminometil-fenilo, (especialmente 4-) (N-metilcarbamoil)- metilfenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilmetil-fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilmetilfenilo, (especialmente 3-) clorofenilo, (especialmente 3-)hidroxifenilo, (especialmente 4-) metoxifenilo, (especialmente 3-) metoxifenilo*, (especialmente 2-) metoxifenilo, (especialmente 4-) aminofenilo, (especialmente 3-) aminofenilo, (especialmente 2-) aminofenilo, (especialmente 3-) N-metilamino-fenilo, (especialmente 4-) N,N-dimetilaminofenilo*, (especialmente 4-)acetilamino-fenilo, (especialmente 3-) acetilamino-fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilamino-fenilo*, (especialmente 4-) metanosulfonilamino-fenilo, (especialmente 3-) metanosulfonilamino-fenilo*, (especialmente 4-) carbamoilfenilo, (especialmente 3-) carbamoilfenilo, (especialmente 4-3(N-metil-carbamoil)- fenilo, (especialmente 4-) (N,N-dimetil-carbamoil)- fenilo, (especialmente 4-) metanosulfonilfenilo*, (especialmente 3-) metanosulfonilfenilo, (especialmente 4-)sulfamoilfenilo*, (especialmente 4-) (N-metilsulfamoil)- fenilo*, (especialmente 4-)[N,N-(dimetil)- sulfamoil] -fenilo, (especialmente 4-) morfolinosulfonilfenilo, (especialmente 4-) cianofenilo, (especialmente 3-) cianofenilo, (especialmente 3-)nitrofenilo, (especialmente 3-) amino-4-metil-fenilo, (especialmente 3-) amino-4-metoxifenilo, (especialmente 3-) amino-4-clorofenilo, (especialmente 4-) metoxi-3-nitrofenilo, (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetilfenilo, (especialmente 3-) metil- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 4-) S,S-

5 dioxo-tiomorfolin-4-ilmetilfenilo*, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-ilmetilfenilo*, (especialmente 3,5-) difluoro- (especialmente 4-) S,S-dioxotiomorfolin-4-ilmetil-fenilo*, (especialmente 3-) trifluorometil- (especialmente 4-) morfolin-4-ilmetil-fenilo, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-) [(preferiblemente 4-)acetilpiperazin-1-il]metil-fenilo, (especialmente 3,5-) difluoro- (especialmente 4-) (preferiblemente 4-)piperazin-1-il]metil-fenilo, (especialmente 4-) [(preferiblemente 4-) metil-piperazin-1-il]metil-fenilo, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-) [(especialmente 3-) oxo-piperazin-1-il]metil-fenilo (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-) [(preferiblemente 4-) metil- (especialmente 3-)oxo-piperazin-1-il]metil-fenilo, (especialmente 4-) imidazol-1-ilmetil-fenilo, (especialmente 4-)4-metilpiperazin-1-carbonil-fenilo, (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 2- o 3-) fluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 3-) metil- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 3,5-)difluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-fenilo, (especialmente 4-) S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonil-fenilo, (especialmente 3-)ffluoro- (especialmente 4-) S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonil-fenilo*, (especialmente 4-) morfolin-4-carbonilmetilfenilo*, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-) morfolin-4-carbonilmetil-fenilo*, [(especialmente 4-) morfolin-4-carbonil-(1,1-dimetil)-metil] -fenilo, (especialmente 4-) S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilmetil-fenilo*, (especialmente 3-) fluoro- (especialmente 4-)S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilmetil-fenilo*, 2H-pirazol- (especialmente 3-) ilo, (especialmente 5-)N-metilcarbamoil-tiofenilo, (especialmente 4-)piridilo, (especialmente 3-) piridilo, (especialmente 2-)piridilo, (especialmente 6-) metoxi-piridin- (especialmente 3-)ilo, 1H-benzoimidazol- (especialmente 5-) ilo, quinolin- (especialmente 6-)ilo o isoquinolin- (especialmente 4-)ilo,

10 (donde se prefieren especialmente las unidades estructurales marcadas con un asterisco (*), como son las unidades estructurales donde se da la posición "especialmente") y

cada uno de R3 y R4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado del grupo de compuestos con los siguientes nombres:

(7-m-tolil-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

(7-fenil-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

(7-piridin-3-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(3-metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

30 [7-(2-metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(3-hidroxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(4-metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

(7-isoquinolin-4-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(3-cloro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

35 [7-(3-amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(4-amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(6-metoxi-piridin-3-il)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(3-mino-4-metil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

[7-(2-amino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

40 (7-quinolin-6-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzamida;

7-(4-metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencenosulfonamida;

- 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -benzonitrilo;
 [7-(2H-pirazol-3-il)- benzoaxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
 N-metil-4-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencenosulfonamida;
 N,N-dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencenosulfonamida;
- 5 {7-[4-(morfolina-4-sulfonil)- fenil] -benzoaxazol-2-il} -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
 N-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -benzamida;
 N,N-dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il]-benzamida;
 N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -fenil} -metanosulfonamida;
 N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -fenil} -acetamida;
- 10 N{3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -fenil} -acetamida;
 [7-(d-aminometil-fenil)- benzoaxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
 N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencil} -acetamida;
 N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencil} -metanosulfonamida;
 [7-(3-aminometil-fenil)- benzoaxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;
- 15 N-{3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencil} -acetamida;
 Ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -tiofen-2-carboxílico metilamida;
 [7-(1H-benzoimidazol-5-il)- benzoaxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
 [4-(4-amino-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
 [4-(3-amino-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- 20 4-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il] -bencenosulfonamida;
 [7-(3-metoxi-fenil)- benzoaxazol-2-il] -(4-morfolin-4-il-fenil)- amina;
 [7-(4-amino-fenil)- benzoaxazol-2-il] -(4-morfolin-4-il-fenil)- amina;
 N-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -fenil} -metano-sulfonamida;
 [7-(3-amino-fenil)- benzoaxazol-2-il] -(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)- amina;
- 25 N-(2-metoxi-etil)- 4-[7-(4-sulfamoil-fenil)- benzoaxazol-2-ilamino]-benzamida
 N-(2-dimetilamino-etil)- 4-[7-(4-sulfamoil-fenil)- benzoaxazol-2-ilamino]-benzamida
 4-[2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencenosulfonamida
 4-[2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -N-metil-bencenosulfonamida
 4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -bencenosulfonamida
- 30 N-metil-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il] -fenil} -acetamida
 N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzoaxazol-7-il-bencil} -metanosulfonamida; y
 [7-(4-metanosulfinilmetil-fenil)- benzoaxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
 [4-(4-Amino-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

- (7-o-Tolil-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- 3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzotrilo;
- (7-Piridin-2-il-benzooxazol-2-il)- (3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- 3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -benzamida;
- 5 [7-(3-Nitro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- [7-(3-Metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- N-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencenosulfonamida;
- [7-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- [7-(3-Amino-4-cloro-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- 10 [7-(3-Amino-4-metoxi-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- [7-(4-Dimetilamino-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- N-(3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil)- metanosulfonamida;
- O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 seleccionado del grupo de compuestos con los siguientes nombres:
- [7-(3-amino-fenil)- 3-benzooxazol-2-il] -(4-morfolin-4-il-fenil)- amina;
- N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-oxazolo[5,4-c]piridin-4-il)- bencil} -metanosulfonamida;
- 4-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 4- {7-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N, N-trimetilbenzamida;
- 20 [4-(2-{4-(4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il) -3-metil-fenilamino}-benzooxazol-7-il)- 2-metil-fenil] -morfolin-4-il-metanona;
- {4-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-metil-fenil} -pirrolidin-1-il-metanona;
- 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 2,N,N-trimetil-4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida;
- 2,N,N-trimetil-4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamida;
- 25 4-[7-(4-metanosulfonilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N,N-dimetil-benzamida;
- 2-(4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 1-morfolin-4-il-etanona;
- 2-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 1-morfolin-4-il-etanona;
- 2-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 1-morfolin-4-il-etanona;
- 30 (2-fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} fenil)- morfolin-4-il-metanona;
- 4-{7-[2-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il)- 2-oxo-etil] -fenil} -benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 4-{7-[3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 35 4- {7-[4-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il-metil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetilbenzamida;

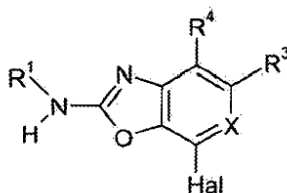
- (1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- (2-fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)-metanona;
- 4-[7-(4-metanosulfinilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida;
- (2-metil- 4- {2-[4-(4-metil- piperazin- 1- il)- fenilamino]-benzooxazol- 7- il} -fenil)- morfolin- 4- il- metanona;
- 5 4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- 2-oxo-etil] -3-fluoro-fenil} -benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3-fluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino)-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 2,N,N-trimetil-4-{7-[3-metil-4-(morfolina4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino)-benzamida;
- 2,N,N-trimetil-4-[7-{4-morfolin-4-ilmeti-3-trifluorometil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-benzamida;
- 10 [4-(4- etil- piperazin- 1- il)- 3- metil- fenil] -[7-(3- fluoro- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenil)- benzooxazol- 2-il] -amina;
- {7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3-fluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -[4-(4-etil- piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -amina;
- {7-[4-(1,1- dioxo- 1lambda*6*- tiomorfolin- 4- ilmetil)- fenil] -benzooxazol- 2- il} -[4-(4-metil- piperazin- 1-il)- fenil] -amina;
- 15 5-{7-[3-fluoro-4-(morfolina-4-caronil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino)-2-(4-metil-piperazin-1-il)- benzonitrilo;
- {2-fluoro-4-[2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil)- morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(4-metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -amina;
- 4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -bencenosulfonamida;
- (4- {2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-fluoro-fenil)- morfolin-4-ilmetanona;
- 20 {7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*- tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol- 2-il} -[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil] -amina;
- (4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino)-2-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona;
- (4- {2-[4-(4- ciclopropil- piperazin- 1- il)- fenilamino]-benzooxazol- 7- il} - 2- metil- fenil)- morfolin- 4- ilmetanona;
- 25 [7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil)- amina;
- {4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-metil-fenil} -pirrolidin-1-ilmetanona;
- {4-[4-(2-dimetilamino-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil)- [7-(4-metanosulfonilfenil)- benzooxazol-2-il] -amina;
- {7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil)- benzooxazol-2-il} -[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metil-fenil] -amina;
- 30 [4-(2-{4-[4-(2-dimetilamino-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenilamino)-benzooxazol-7-il)- 2-metil-fenil] -morfolin-4-il-metanona;
- 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil)- fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida;
- {4-[7-(3,6-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-metil-fenil} -(4- etil-piperazin-1-il)- metanona;
- [4-(4-isopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(4-metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -amina;
- 35 (4-{2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metilfenil)- morfolin-4-il-metanona;
- {4-[4-(2-dimetilamino-etil)- piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -amina;

- {7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-il} -{4[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il] -3-metil-fenil} -amina;
- (4-{2-[4-(4-eti)-piperazin-1-il]- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2,6-difluorofenil)- morfolin-4-ilmetanona;
- {2- metil- 4-[7-(3- metil- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenil)- benzooxazol- 2- ilamino]-fenil} -pirrolidin- 1- ilmetanona;
- 5 2-(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona;
- 4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} bencenosulfonamida;
- [4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- fenil] -[7-(4-metanosulfonil-fenil)- benzooxazol-2-il] -amina;
- [4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- fenil] -{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluorofenil] - benzooxazol-2-il} -amina;
- 10 [7-(4- metanosulfonil- fenil)- benzooxazol- 2- il] - {4-[4-(2- metoxi- etil)- piperazin- 1- il] - 3- metil- fenil} -amina;
- (1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- (4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)-metanona;
- 4- {7-[4-(4- acetil- piperazin- 1- ilmetil)- 3,5- difluoro-fenil] -benzooxazol- 2- ilamino}-N, N- dietil- 2-metilbenzamida;
- 4-[7-(3,5-difluoro-4-piperazin-1-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida;
- 15 (4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-fluorofenil)- morfolin-4-il-metanona;
- 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N-dimetil-benzamida;
- [7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -{3-metil-4-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)- piperazin-1-il-fenil] -amina};
- 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)- 2-metil-benzamida;
- 20 4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- 2-oxo-etil] -fenil} -benzooxazol-2-ilamino) -N,N-dietil-2-metoxi-benzamida;
- 2-{4-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -1-morfolin-4-il-etanona;
- 1-(4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-fenil)- pirrolidin-2-ona;
- 25 1-{4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-fenil} -pirrolidin-2-ona;
- (4-{2-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metilfenil)- morfolin-4-il-metanona;
- {7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*- tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol- 2-il} -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil] -amina;
- (2-metil- 4- {2-[3-(4-metil- piperazin- 1- il)- fenilamino]-benzooxazol- 7- il} -fenil)- morfolin- 4- il- metanona;
- 30 {7-[4-(1,1- dioxo- 1lambda*6*- tiomorfolin- 4- ilmetil)- 3,5- difluoro-fenil] -benzooxazol- 2- il} -[4-Metoxi-3-(4-metil-piprazin-1-il)- fenil] -amina;
- {2- fluoro- 4-[2-(3- metil- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenilamino)-benzooxazol- 7- il] -fenil} -morfolin- 4- ilmetanona;
- N-{5-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-indan-2-il} -acetamida;
- N-(5- {7-[4-(1,1- dioxo- 1lambda*6*- tiomorfolina- 4- ilmetil)- fenil] -benzooxazol- 2- ilamino)-indan- 2-il)- acetamida;
- 35 5-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 2-{4-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -1-morfolin-4-il-etanona;
- [7-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;

- {7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- fenil] -benzooxazol-2-il} -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- [7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3,4,5-trimetoxi-fenil)- amina;
- 4-[2-(4-metoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -N-metil-bencenosulfonamida;
- 1-morfolin-4-il-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -etanona;
- 5 morfolin-4-il-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metanona;
- (4-metil-piperazin-1-il)- {4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil}- metanona;
- {4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -metanol;
- 4-[2-(3-metoxi-4-metil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -N-metil-bencenosulfonamida;
- N-(2-metoxi-etil)- 4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamidamida;
- 10 N,N-dimetil-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-benzamidamida;
- N-(2-metoxi-etil)- 4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamidamida;
- N-(3-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-fenil)- metanosulfonamidamida;
- 2-metoxi-4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzoico metil éster;
- 2-metoxi-N,N-dimetil-4-{7-[4-(morfolina-4-carbonil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-benzamidamida;
- 15 2-metil-2-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenilamino]-benzooxazol-7-il] -fenil)- 1-morfolin-4-il-propan-1-ona;
- [4-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- oxazolo[5,4-c]piridin-2-il] -[4-(4-etil-piperazin- 1-il)- 3-metil-fenil] -amina;
- {4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -oxazolo[5,4-c]piridin-2-il} -[4-(4-etil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -amina;
- 20 [4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] - benzooxazol-2-il} -amina;
- (4{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metil-fenil)- morfolin-4-il-metanona;
- (4-(2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-fluoro-fenil)- morfolin-4-il-metanona;
- 2-(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -fenil)- 2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona;
- 25 4-[7-(3,5- difluoro- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenil)- benzooxazol- 2- ilamino]-N-(2- dimetilamino- etil)- 2,Ndimetil-benzamidamida;
- N-(2-dimetilamino-etil)- 4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N-dimetil-benzamidamida;
- [4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetilfenil)- benzooxazol-2-il] -amina;
- 30 5-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona;
- (4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2-metilfenil)- (1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- metanona;
- [7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil)- amina;
- 35 {7-[4-(1,1- dioxo-1lambda*6*- tiomorfolin- 4- ilmetil)- 3,5- difluoro-fenil] -benzooxazol- 2-il} -(3-metil- 4-morfolin-4-il-fenil)- amina;
- (1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)- {4-[2-(3-meti)-4-morfolin- 4-ilmetilfenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil)- metanona;

- {2-metil- 4-[2-(3-metil- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenilamino)-benzooxazol- 7- il] -fenil} -morfolin- 4- ilmetanona;
 2-metil-2-{4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -fenil} -1-morfolin-4-ilpropan-1-ona;
 4-{4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)- 3,5-difluoro-fenil] -oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-
 benzamida;
- 5 4-{7-[3,5-difluoro-4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)- fenil] -benzooxazol-2-ilamino}-2,N,N-trimetil-benzamida;
 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencil} -piperazin-2-ona;
 4-(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2,6-difluoro-bencil)- piperazin-2-ona;
 4-{7-[3,5-difluoro-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)- fenil] -benzooxazol- 2-ilamino}-2,N,N-trimetilbenzamida;
 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-benzooxazol-7-il] -bencil} -1-metil-piperazin-2-ona;
- 10 4-(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenilamino]-benzooxazol-7-il} -2,6-difluoro-bencil)- 1-metil-piperazin-
 2-ona;
 4-[7-(4-metanosulfonilmetil-3-metil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,N,N-trimetil-benzamida;
 [4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)- 3-metil-fenil] -[7-(4-metanosulfonilmetil-3-metil-fenil)- benzooxazol-2-il] -amina;
 [7-(4-metanosulfonilmetil-3-metil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(4-metil-3-morfolin-4-il-fenil)- amina;
- 15 {4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-metil-fenil} -morfolin-4-ilmetanona;
 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)- 2-metil-benzamida;
 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)- 2-metil-benzamida;
 [7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-il] -(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)- amina;
 4-[7-3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2,6,N,N-tetrametil-benzamida;
- 20 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-2-etil-N,N-dimetil-benzamida;
 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)- 2,N-dimetilbenzamida;
 4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- benzooxazol]-2-ilamino]-2-morfolin-4-il-benzonitrilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 11. Un compuesto de la fórmula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el
 tratamiento de un cuerpo animal, especialmente humano.
12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11 donde el uso es en el tratamiento de
 enfermedades mediadas por las quinasas JAK2 y/o Jak3.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 10 y un material portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de una
 enfermedad mediada por las quinasas JAK2 y/o JAK3.
15. Una combinación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
 con uno o más otros agentes terapéuticos.
- 35 16. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la
 manufactura de una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por las
 quinasas JAK2- y/o JAK3.
17. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 10, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,



(II)

5

en donde X, R1, R3 y R4 son como se definió un compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1 o una o más de las reivindicaciones 2 a 7, y Hal es halo, especialmente bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico de la fórmula III,

R2-B(OH)₂ (III)

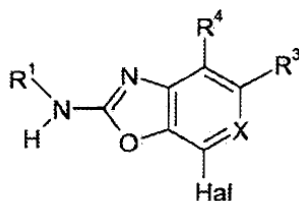
en donde R2 es como se definió para un compuesto de la fórmula I,

o un reactivo derivado del mismo,

o

10

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,



(II)

en donde X, R1, R3 y R4 son como se definió un compuesto de la fórmula I y Hal es halo, especialmente bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Stille con un compuesto de organoestaño de la fórmula III*

R2-Sn(alk)₃ (III*)

15 en donde R2 es como se definió para un compuesto de la fórmula I y alk es alquilo, preferiblemente C1-C7-alquilo,

y, si se desea, convertir un compuesto obtenible de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, convirtiendo una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente del mismo, convirtiendo un compuesto libre obtenible de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separando un isómero obtenible de un compuesto de la fórmula I de uno o más isómeros diferentes obtenibles de la fórmula I.