

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 540**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2008 E 08749391 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2150551**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-3-bencil-benzoxazol-2-ona y compuestos relacionados como inhibidores de Met-quinasa para el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

06.06.2007 DE 102007026341

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

06.05.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHADT, OLIVER;
DORSCH, DIETER;
STIEBER, FRANK y
BLAUKAT, ANDREE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 540 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

Derivados de 2-oxo-3-bencil-benzoxazol-2-ona y compuestos relacionados como inhibidores de Met-quinasa para el tratamiento de tumores.

Antecedentes de la invención

- 5 El objeto fundamental de la presente invención consiste en encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para producir medicamentos.

10 La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de quinasas, principalmente las tirosina quinasas y/o las serina/treonina quinasas, desempeñan un papel, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por las quinasas.

La presente invención hace referencia principalmente a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de Met-quinasa desempeñan un papel.

15 Uno de los mecanismos principales mediante el cual se produce la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas representa un proceso a través del cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta de las células. Estas cascadas de transducción de señales están reguladas hacia arriba y se solapan a menudo, tal como se infiere de la presencia de muchas proteína-quinasa como también de fosfatasa. La fosforilación de proteínas aparece de modo preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por este motivo, las proteína-quinasa se han clasificado según la especificidad de su lugar de fosforilación, es decir las serina/treonina quinasas y las tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso en las células ampliamente difundido y puesto que los fenotipos celulares se ven influidos en gran parte por la actividad de estas vías, se supone en la actualidad que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades debe atribuirse a la activación discrepante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. En consecuencia, se ha otorgado gran importancia a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo sinóptico: Weinstein-Oppenheim et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

20 El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor, 'factor de crecimiento de hepatocitos') es descrito por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente apropiado para combatir el cáncer.

25 Otro inhibidor de la Met-quinasa para la terapia contra el cáncer es descrito por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Informan de otro inhibidor de la tirosina quinasa para el combate del cáncer H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Además, allí se informa que HGF y Met contribuyen de modo considerable con el proceso maligno de diversas formas de cáncer como, por ejemplo, mieloma múltiple.

30 Por ello, se desea la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasas y/o serina/treonina-quinasa, principalmente de la Met-quinasa, y constituye un objeto de la presente invención.

40 Se halló que los compuestos según la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

45 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula 1, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met-quinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por Met-quinasa tales como angiogénesis, cáncer, origen, crecimiento y proliferación del tumor, aterosclerosis, oftalmopatías, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo de trasplantes, afecciones metabólicas y del sistema inmunitario, incluso enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad, y similares en mamíferos.

50 Los tumores sólidos, en especial los tumores de rápido crecimiento, pueden ser tratados con inhibidores de la Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema

linfático, gástrico, de laringe y pulmón, entre ellos adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

5 La presente invención se dirige a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-quinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa. Principalmente, los compuestos reivindicados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 también pueden emplearse en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos reivindicados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer y/o pueden usarse para restablecer la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes contra el cáncer.

10 Además, los compuestos reivindicados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden utilizarse para el aislamiento y el estudio de la actividad o la expresión de la Met-quinasa. Además, son apropiados principalmente para usar en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa.

15 Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan un efecto antiproliferativo en un modelo tumoral de xenoinjerto in vivo. Los compuestos según la invención se administran a un paciente que presenta un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con un trastorno linfoproliferativo, para inhibir el rechazo al trasplante, o el daño neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como también al
20 tratamiento de las patologías preexistentes. La prevención de la proliferación se logra por medio de la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo, para prevenir el crecimiento de los tumores, para prevenir el crecimiento de metástasis, para disminuir la restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. De modo alternativo, los compuestos se usan para tratar enfermedades permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

25 El huésped, o paciente, puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

30 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

35 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

40 Para identificar una vía de transferencia de señales y para detectar las interacciones entre las diferentes vías de transferencia de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transferencia de señales pueden utilizarse compuestos interactivos para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser
45 utilizados como reactivos para el ensayo de vías de transferencia de señales dependientes de quinasas en modelos de animales y/o de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en la materia. En la bibliografía se describen sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o de la proteína mielítica básica (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

55 Para identificar los inhibidores de quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad con centelleo (scintillation-proximity) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en el ensayo de placa flash (flashplate) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radioactiva o

solamente es detectable una menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- 5 Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente enlaza el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

10 Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes dolencias pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias en las que se presenta proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias a la capa íntima de un vaso, que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de trasplante de vena, restenosis de injerto protésico perianastomótico, restenosis después de angioplastia o colocación del stent, y similares.

15 Estado de la técnica de los inhibidores de Met-quinasa

Las tiadiazinonas se divulgaron en WO 03/037349. Los 4,5-dihidropirazoles para combatir el cáncer se conocen de la WO 03/079973 A2.

- 20 En EP 1 411 046 A1 se describen derivados de quinolina. En WO 02/096361 A2 se divulgan derivados de pirrol-indolina. De la WO 2007/019933 se conocen derivados de 1-acildihidropirazol.

Además, otros inhibidores de Met-quinasa se conocen de WO 2005/004607, WO 20051030140, WO 2006/014325, WO 2006/021881 y WO 2006/021881.

Otros derivados de benzoxazolona se conocen de:

D1: WO 2004/058762 A

- 25 D2: US-B1-6 242 461

D3: Flouzat, Christine et al., Tetrahedron Letters Vol. 33, No. 32, 1992, 4571-4574

D4: Ucar, Huseyin et al., Tetrahedron Vol. 54, No. 9, 1998, 1763-1772

D5: Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Dushamov, D.A. et al., XP002496356, encontrado en STN Database accession No. 2002:552455

- 30 D6: Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Domagalina, E. et al., XP002496357 encontrado en STN Database accession No. 1979:474510

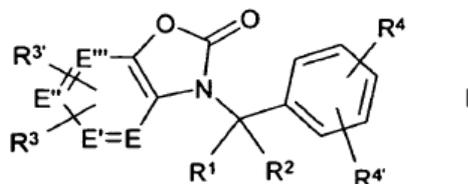
D7: Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Nitta, Y. et al., XP002496358 encontrado en STN Database accession No. 1967:105000

- 35 D8: Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Sam, J. et al., XP002496359 encontrado en STN Database accession No. 1965:51634

D9: WO 2007/057093 A.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos particulares de acuerdo con la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



donde

- 5 E, E', E'', E''' significan respectivamente, independientemente entre sí, C o N,
 R¹, R² significan respectivamente, independientemente entre sí, H o A,
 R¹ y R² juntos también pueden ser (CH₂)_p, donde 1 o 2 grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O y/o NH,
 R³ significa H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONAA', A, COA, OH, OA, CONH(CH₂)_mNH₂.
 10 CONH(CH₂)_mNHA, CONH(CH₂)_mNAA', CO(CH₂)_mNH₂, CO(CH₂)_mNHA, CO(CH₂)_mNAA',
 CO(CH₂)_mHet, CH(OH)A, CN, Het, Hal, CONH(CH₂)_mNA-COOA. SO₂A, NH(CH₂)_mNH₂,
 NH(CH₂)_mNHA, NH(CH₂)_mNAA', (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_mNH₂, O(CH₂)_mNHA,
 O(CH₂)_mNAA', OHet, N=CH-NAA', N=CHNHA, N=CH-NH₂, O(CH₂)_mHet, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA,
 SO₂(CH₂)_mOH, OCH(A)CH₂Het. OCH₂CH(OH)CH₂NHA, OCH₂C(AA')CH₂NAA',
 OCH₂CH(A)CH₂NAA', OCH₂CH(OH)CH₂OH, O(CH₂)_mCONAA' o O(CH₂)_mCOHet,
 15 R³ significa H o Hal,
 R⁴ significa Het¹, NHCOOR⁵, NHCONHR⁵, NHCOCNHR⁵, NO₂ o NHCOA,
 R⁴ significa H o Hal,
 R⁴ y R⁴ juntos también significan NHCONH,
 R⁵ significa A, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNAA' o (CH₂)_mHet,
 20 Het significa un heterociclo, mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N,
 O y/o S, el cual puede no estar sustituido o estar mono-, bi- o trisustituido con Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂,
 NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR³COA, NR⁶SO₂A, SO₂N(R⁶)₂, piridilo, S(O)_mA, NHCOOA,
 NHCON(R⁶)₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
 25 Het¹ significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede no
 estar sustituido o mono-, bi- o trisustituido, respectivamente, independientemente entre sí, con R³,
 R⁶ significa H o A,
 A, A' significa respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-
 10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o
 donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o
 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
 30 Hal significa F, Cl, Br o I,
 m significa 1, 2, 3 o 4,
 n significa 0, 1, 2, 3 o 4
 p significa 1, 2, 3, 4 o 5, y si R³ está unido a E' y R^{3'} a E'',
 35 R³ y R^{3'} juntos también significan CH=CH-CH=CH,
 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas
 las proporciones.

También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, las cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico.

45 Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

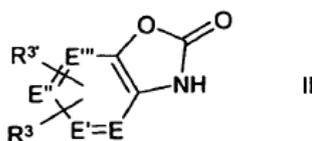
La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades que incrementan la función fisiológica normal.

5 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

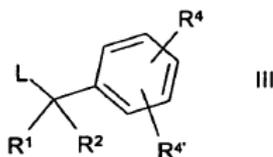
Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

10 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde E, E', E'', E''', R³ y R^{3'} tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



15 donde R¹, R², R⁴ y R^{4'} tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1 y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente convertido para que sea reactivo, o

b) se convierte un residuo R³ y/o R⁴ en otro residuo R³ y/o R⁴

i) acilando un grupo amino,

20 ii) convirtiendo un grupo carboxilo en una amida,

y/o

convirtiendo una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

Previamente y posteriormente los residuos R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, E, E', E'' y E''' tienen los significados indicados para la fórmula I, siempre que no se indique algo diferente de modo explícito.

25 Abreviaturas:

TFA ácido trifluoroacético

DCM diclorometano

30 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-

etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

5 A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10 Het significa, a pesar de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalínilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

20 A pesar de otras sustituciones, Het también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o 8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o incluso 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

En otra forma de realización Het significa preferentemente un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o trifásico con A, piridilo y/o =O (oxígeno de carbonilo).

35 Het significa de modo particularmente preferido piperidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, piperazin-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, piridilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo o pirazolilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con A, piridilo y/o =O (oxígeno de carbonilo).

40 Het¹ significa, a pesar de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo.

45 Het¹ significa de modo particularmente preferido 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinil o pirazinilo, que pueden estar sin sustituir o pueden estar mono- o bisustituidos con A, O(CH₂)_mNH₂, O(CH₂)_mNHA, O(CH₂)_mNAA', Het, OHet, N=CH-NAA', N=CH-NHA, N=CHNH₂, O(CH₂)_mHet, OCH(A)CH₂Het, OCH₂CH(OH)CH₂NHA, O(CH₂)_mCOHet, O(CH₂)_mCONAA', OCH₂C(AA')CH₂NAA', OCH₂CH(A)CH₂NAA', OCH₂CH(OH)CH₂OH y/o CONH(CH₂)_mNAA'.

E significa C o N; E', E'', E''' significan preferentemente C.

R⁶ significa preferentemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o ter.-butilo.

ES 2 402 540 T3

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferido F o Cl.

Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

10 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Pero si son nuevos, se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos per se.

15 Pueden obtenerse compuestos de la fórmula preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

En los compuestos de la fórmula III L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido en un reactivo como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

20 La reacción se efectúa por lo regular en presencia de un agente enlazante de ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino-térreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

25 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente entre -10° y 90° , en especial entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70° .

30 Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida, 1-metil-pirrolidinona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefieren acetónitrilo, diclorometano, NMP y/o DMF.

También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, transformando un residuo R^3 y/o R^4 en otro residuo R^3 y/o R^4 .

40 Por ejemplo, pueden acilarse grupos amino libres de manera usual con un cloruro o anhídrido de ácido, convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y $+30^{\circ}$.

Además, es posible ciclar un derivado de oxiamidina para obtener un derivado de oxadiazol, preferentemente en THF con el reactivo de Burgess a temperaturas entre 60° y 80° .

45 También es posible convertir ácido carboxílico en condiciones estándar en una carboxamida, preferentemente mediante reacción con una amina.

También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, transformando un residuo R^4 en otro residuo R^4 , por ejemplo reduciendo grupos nitro (por ejemplo, por hidrogenación en níquel Raney o Pd-carbón en un solvente inerte como metanol o etanol) a grupos amino.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual no debe representar una limitación.

De modo particular se prefieren clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

- 5 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar una limitación.

- 15 En cuanto a lo anteriormente mencionado, se aprecia que, por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina aceptable en farmacia del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

- También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

- Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- 45 De esta manera, por ejemplo, en la administración oral el componente activo puede combinarse en forma de una tableta o cápsula con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

- 50 Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describe arriba y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento- después de la ingesta de la cápsula. Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes,

lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. Puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así, de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales y solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como las sales y solvatos de los mismos también pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

20 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

25 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

30 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados arriba.

40 Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

45 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

50 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas (sachets) o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

USO

5 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades inducidas por las tirosina quinasas. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

10 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. Asimismo queda comprendido el uso de los compuestos de la invención de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que participa la angiogénesis.

Una enfermedad de este tipo, en la que participa la angiogénesis, es una oftalmopatía, como la vascularización retiniana, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares.

20 El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también entra dentro del alcance de la presente invención. Entre este tipo de enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

25 También está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por las tirosina quinasas o una dolencia inducida por las tirosina quinasas en un mamífero, en cuyo caso en este método se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el especialista sin gran esfuerzo.

30 La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

35 Los métodos para producir un medicamento para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son un componente de la invención. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, entra asimismo dentro del alcance de la presente invención.

40 La expresión "enfermedades o dolencias inducidas por las tirosina quinasas" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan, directa o indirectamente, en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina quinasas, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

45 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden administrarse a pacientes para el tratamiento del cáncer, principalmente de tumores de rápido crecimiento.

50 De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas desempeña un papel.

En este caso, se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por la inhibición de las tirosina quinasas por medio de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 De modo particular se prefiere el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa por medio de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Se prefiere principalmente el uso para el tratamiento de una enfermedad, y la enfermedad es un tumor sólido.

10 El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores de pulmón, del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, de cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

Además, el tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

- 15 Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

20 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 divulgados pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluidos anticancerosos. Tal como se usa aquí, el término "anticanceroso" se refiere a todo agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito del tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticanceroso aquí definido puede aplicarse como única terapia o puede comprender, adicional al compuesto de la invención, una operación o radioterapia o quimioterapia convencionales. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

25 (i) agentes antiproliferativos / agentes antineoplásicos / agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter);
30 inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

35 (ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;

40 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa;

45 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasas de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

50 (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patentes publicadas WO 97/22596, WO

97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina);

5 (vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido; por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas arriba, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;

10 (viii) preparaciones de terapia genética, incluidas por ejemplo preparaciones para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gen) que utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y

15 (ix) preparaciones para inmunoterapia, incluidas por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparaciones con el uso de células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y preparaciones que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

20 Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazona Altretamina Estramustinfosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatin	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10- hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)

ES 2 402 540 T3

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotretotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziqon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Itonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clortrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metilttestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes diferentes	<p>SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>CS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Aphton)</p> <p>Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst)</p> <p>Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (Agente reductor, SRI International)</p> <p>N-Acetilcisteina (Agente reductor, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)</p>

(continuación)

Tabla 1.		
	CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)	Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst)
	Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)
	AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer)	Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat)
	WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminogen, Willex)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion)
	SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de glutatona S-transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	

- 5 Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse con ayuda con una dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos combinados emplean los compuestos según la invención.

Ensayos

- 10 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos más abajo, y se halló que presentan un efecto inhibidor de quinasas. Se conocen otros ensayos de la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por el experto en la materia (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

Medición de la actividad de la Met-quinasa

- 15 La Met-quinasa se expresa según indicaciones del fabricante (Met, activa, Upstate, No. de catálogo 14-526) para propósitos de la producción de proteínas en células de insectos (Sf21; S. frugiperda) y la subsiguiente purificación por cromatografía por afinidad como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

- 20 Para la medición de la actividad de la quinasa, es posible recurrir a diversos sistemas de medición que se hallan a disposición. En un método de centelleo por proximidad (Scintillation-Proximity) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el método FlashPlate o la prueba de enlace por filtrado, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido, como sustrato, con ATP marcado radiactivamente ³²P-ATP, ³³P-ATP). Al existir un compuesto inhibidor, no es detectable una señal radioactiva, o es detectable una reducida. Además, son

ES 2 402 540 T3

útiles las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET, por Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer), y de polarización por fluorescencia (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- 5 Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo sólo se enlaza al sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo conjugado a peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método Flashplate (Met quinasa):

- 10 Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate^R de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se suministran con pipeta los componentes de la reacción de quinasa descrita abajo.

- 15 La Met-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ³³P-ATP radiomarcado en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de EDTA de 60 mM. Tras incubación durante otros 30 min a temperatura ambiente, se filtran los sobrenadantes por succión y las cavidades se lavan tres veces cada una con 200 µl de solución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad ligada se realiza por medio de un medidor de centelleo (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer).

Como valor pleno se usa la reacción de quinasa sin inhibidor. Ésta deberá estar aproximadamente en el intervalo de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se utiliza estaurosporina en una concentración final de 0,1 µM. Una determinación de los valores de inhibición (IC₅₀) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

- 20 Condiciones de reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de amortiguador de pH de ensayo

10 µl de sustancia a ensayar en amortiguador de pH de ensayo con 10 % de DMSO

10 µl de ATP (concentración final 1 µM frío, 0,35 µCi de ³³P-ATP)

50 µl de mezcla de Met quinasa/sustrato en amortiguador de pH de ensayo;

- 25 (10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/cavidad)

Soluciones utilizadas:

- Amortiguador de pH del ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

- 30 3 mM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

pH= 7,5 (a ajustar con hidróxido de sodio)

- Solución de detención:

- 35 60 mM de Titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met Quinasa: Upstate, No. de catálogo 14-526, solución stock 1 mg/10 ml; actividad específica 954 U/mg;

ES 2 402 540 T3

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma No. de catálogo P1152

- 5 Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "procesamiento usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta, según la constitución del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺

- 10 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)⁺.

Análisis de HPLC (Método A)

Columna: Chmmolith RP18e 50*4.6 mm

Flujo: 4 ml/min

Solvente A: NaHPO₄ acuoso de 0.05 M

- 15 Solvente B: Acetonitrilo + 10 % de agua

Gradiente 8 min

0-1 Min: 99:1 -> 99:1

1-7 min: 99:1 - 1:99

7-8 min: 1:99 -> 1:99

- 20 Análisis de HPLC (Método B)

Velocidad de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 de agua + 0.1 %(vol.) de TFA : acetonitrilo + 0.1 %(Vol.) de TFA

0.0 a 0.2 min: 99:01

0.2 a 3.8 min: 99:01-> 0:100

- 25 3.8 a 4.2 min: 0:100

Columna: Chmmolith Performance RP18e; 100 mm de longitud, diámetro interno 3 mm, longitud de onda: 220nm

Análisis de HPLC (Método C)

Columna: Chmmolith RP18e 50*4.6 mm

Flujo: 4 ml/min

- 30 Solvente A: ácido trifluoroacético de 0.1 M en agua

Solvente B: ácido trifluoroacético de 0.1 M en acetonitrilo:agua (9:1)

Gradiente 8 min

0-1 Min: 99:1 -> 99:1

1-7 min: 99:1 - 1:99

7-8 min: 1:99 -> 1:99

Método LC-MS:

Columna: Chmmolith RP18e 50*4.6 mm

5 Flujo: 2.4 ml/min

Solvente A: ácido trifluoroacético de 0.1 M en agua

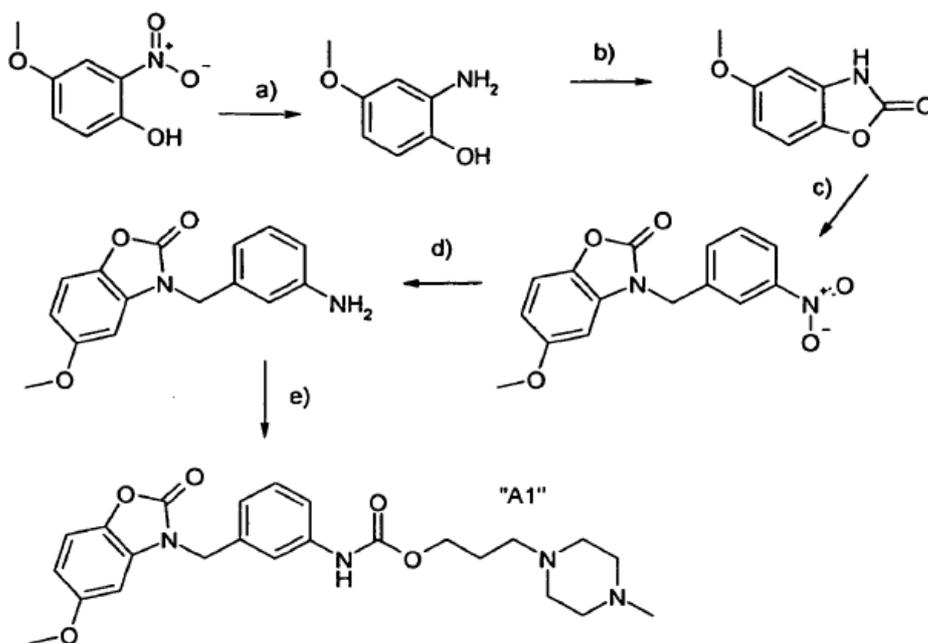
Solvente B: ácido trifluoroacético de 0.1 M en acetonitrilo

0.0 a 2.6 min: 96:04 (solvente A: solvente B) → 100% solvente B

2.6 a 3.3 min: 100% de solvente B

10 Ejemplo 1

La preparación de 3-(4-metil-piperazin-1-il) propílico del ácido [3-(5-metoxi-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbámico ("A1") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



15 1.1 3,56 g de 4-metoxi-2-nitrofenol se disuelven en 35 ml de metanol, se mezclan bajo una atmósfera de gas inerte con 1 g de Pd/C al 5% y se hidrogenan por adición de hidrógeno a presión normal hasta que no se detecte ningún educto en DC.

20 La solución hidrogenada obtenida después de filtrar se extrae en el evaporador rotativo para formar un residuo. El residuo se disuelve en acetona, se filtra sobre Celite por succión usando carbón activado y el agua madre se retira para formar un residuo. El residuo se tritura con éter, se filtra por succión y se seca a 50°C en el horno de secado al vacío; p. f. 134-136°; ESI: 140 (M+H); HPLC Rt. = 2.19 min (método A); rendimiento: 1,78 g (64%) de 2-amino-4-metoxifenol.

25 1.2 En un matraz de 100 ml, provisto de agitador magnético y tubitos secos, se disuelven 1,78 g de 2-amino-4-metoxifenol en 20 ml de THF, se mezclan agitando con 2,12 g de 1,1'-carbonildiimidazol y se sigue agitando 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción de color marrón oscuro se concentra, se añaden 50 ml de agua, por lo que se produce una precipitación. Se separa. Se lava bien con agua, el cristalizado se extrae en diclorometano, el agua residual se separa, se seca con la adición de carbón activado, se filtra por Celite por succión y el agua madre

se retira para formar un residuo. El residuo se tritura con éter, se filtra por succión y se seca; p. f. 173-175°; ESI: 166 (M+H); HPLC: Rt. 3,55 min (método A); Rendimiento: 1,28 g (61 %) de 5-metoxi-3H-benzooxazol-2-ona.

5 1.3 En un matraz redondo de 100 ml, provisto con agitador magnético, condensador y tubitos secos, se suspenden 1,28 g de 5-metoxi-2-benzoxazolinona en 20 ml de acetonitrilo, se mezclan con 1,88 g de 3-nitrobencilbromuro y 4,37 g de carbonato de potasio y se agitan por 1 h a temperatura del baño de 80°C. Se vierte en agua, se agita bien y se filtra por succión. El cristalizado se disuelve en diclorometano, el agua residual se separa, se seca, se filtra y el solvente se elimina. El residuo se agita con éter, se vuelve a filtrar por succión y se seca; p. f. 125-126°; ESI: 301 (M+H); HPLC: Rt. = 5.20 min (método A); Rendimiento: 1,92 g (83%) de 5-Metoxi-3-(3-nitro-bencil)-3H-benzooxazol-2-ona.

10 1.4 1,9 g de 5-metoxi-3-(3-nitro-bencil)-3H-benzooxazol-2-ona se disuelven en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml de metanol, se mezclan bajo una atmósfera de gas inerte con 1 g de níquel Raney y se hidrogenan por adición de hidrógeno a presión normal hasta que no sea visible ningún educto en DC. La solución liberada del catalizador por filtración se seca sobre Na₂SO₄ y luego se concentra hasta formar un caldo cristalino espeso. Este caldo cristalino se diluye con aproximadamente 200 ml de éter dietílico, se filtra por succión, se lava con éter y se seca en una cabina de secado al vacío a 50°C; p. f. 118 °; ESI: 271 (M+H); HPLC: Rt. = 4.56 (método A);

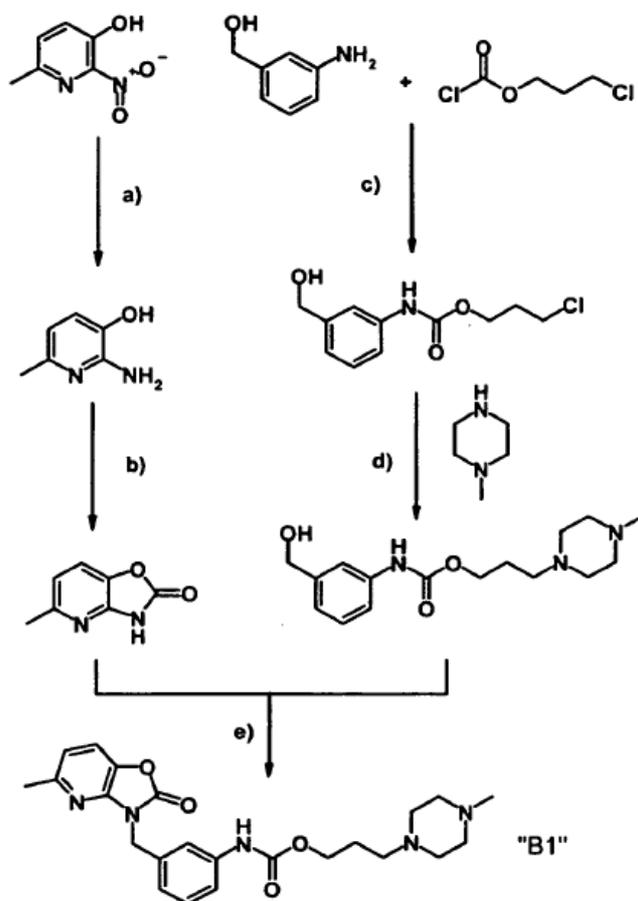
15 Rendimiento: 1,19 g (69%) de 3-(3-aminobencil)-5-metoxi-2-benzoxazolinona.

20 1.5 En un vaso de reacción, provisto con un agitador magnético, se suspenden 324,34 mg de 3-(3-aminobencil)-5-metoxi-2-benzoxazolinona en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 252,03 µl de trietilamina, se añaden cuidadosamente bajo enfriamiento y agitación 145,35 mg de bis- (triclorometil)-carbonato (trifosgeno) y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se mezcla con 208,88 mg de 3- (4-metil-1-piperazinil) -1-propanol y se agita durante 24 h a temperatura ambiente en un recipiente de reacción de vidrio bien cerrado en un equipo de síntesis múltiple. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, se seca, se filtra y el solvente se elimina. El residuo se extrae en gel de sílice y se cromatografía a través de una columna flash en el FlashMaster con 20 g de LiChroprep 60 (25-40 µm) y diclorometano + 0-50% de metanol. El residuo se disuelve en metanol, se mezcla con ácido clorhídrico etérico, la sal se precipita con éter y la solución sobrenadante se trasvasa.

25 La sal se cristaliza con metanol/éter, se filtra por succión, se lava con éter y se seca; p. f. 120°, descomposición a partir de 150°; ESI: 455 (M+H); HPLC: Rt. = 4.00 (método A);

Rendimiento: 383 mg (61 %) "A1".

30 Preparación de éster 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propílico del ácido [3-(5-metil-2-oxo-oxazol[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-carbámico ("B1")



Etapa a:

Preparación de 2-amino-6-metil-piridin-3-ol:

5 La reducción del 6-metil-2-nitro-piridin-3-ol según el Ejemplo 1.1 proporciona el producto deseado; ESI: 125 (M+H), Rt. = 0.51 min (Método B).

Etapa b:

Preparación de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:

La reacción del 2-amino-6-metil-piridin-3-ol con CDI (carbonildiimidazol) según el Ejemplo 1.2 proporciona el producto deseado; ESI: 151 (M+H), Rt. = 1.58 min (Método B).

10 Etapa c:

Preparación de éster 3-cloropropílico del ácido (3-Hidroximetil-fenil)-carbámico:

15 3.7 g (30 mmol) de alcohol 3-aminobencílico se disuelven en 50 ml de acetona y se mezcla con 3,2 g (30 mmol) de carbonato de sodio. A esta suspensión se dosifican a 25 °C 5,7 g (36 mmol) de 3-cloropropilcloroformiato. La mezcla de reacción sigue agitándose durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añade agua para la hidrólisis, luego se filtra el sólido. La solución se concentra por destilación y se separa el producto como aceite. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Luego se concentra para dar el residuo. El producto crudo se sigue haciendo reaccionar directamente sin ulterior purificación; ESI: 244 (M+H).

Etapa d:

20 Síntesis de éster 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propílico de ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico:

- 5 Una solución de 2.4 g (10 mmol) de éster 3-cloropropílico de ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico en 10 ml de acetonitrilo se mezcla con 10 g (100 mmol) de N-metilpiperazina. La solución se calienta a reflujo durante 4 h. Luego se hidroliza adicionando agua, se enfría hasta aproximadamente 65 °C y se mezcla con acetato de etilo. Luego se enfría hasta temperatura ambiente. En este caso, el producto se obtiene como sólido entre la fase orgánica y la acuosa. El producto se filtra y se lava con agua, acetonitrilo, así como acetato de etilo. Luego se seca a 50 °C durante varias horas; ESI: 308 (M+H).

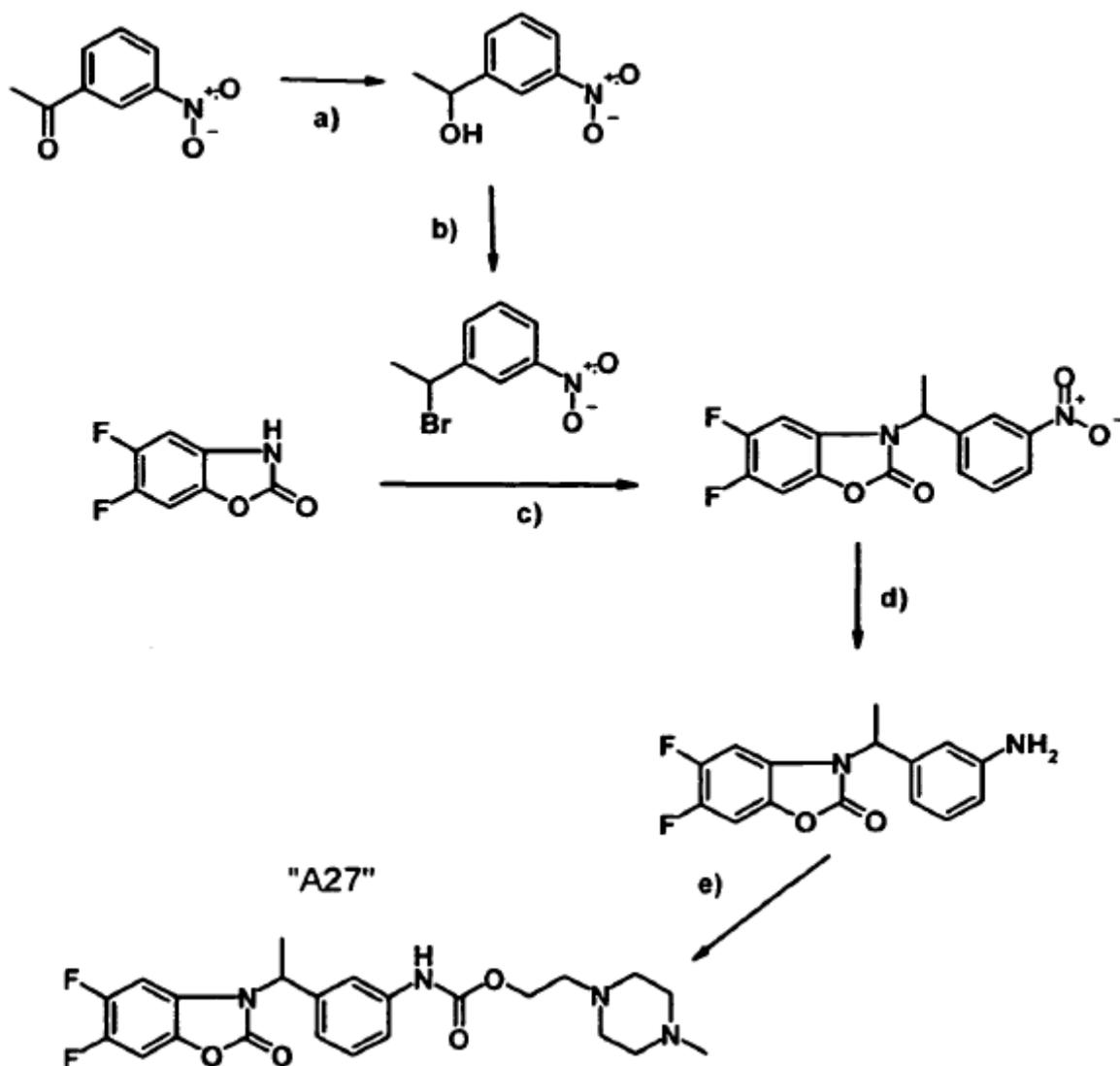
Etapa e:

Preparación de éster 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propílico de ácido [3-(5-metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-carbámico:

- 10 Se suspenden 98 mg (0.65 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona, 200 mg (0.65 mmol) de éster 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propílico de ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico y 325 mg (0.98 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g) en 5 ml de DMF y se agita durante 30 min. Luego se añaden 229 mg (0.98 mmol) de di-ter.butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, se lava con THF y el filtrado se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice.
- 15 Producto: 68 mg "B1"; ESI: 440 (M+H), Rt. = 2.11 min (Método B); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 9.62 (1H, b); 7.64 (1H, d); 7.39-7.45 (2H, m); 7.26 (1 H, t); 7.04 (1 H, d); 7.00 (1 H, d); 4.96 (2H, s), 4.11 (2H, t); 2.77 (3H, s); 2,48-2,52 (superpuesto, 10H, m); 2.48 (3H, s); 1.59 (2H, m).

Preparación de éster 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etílico de ácido {3-[1-(5,6-Difluor-2-oxo-benzoxazol-3-il)-etil]-fenil}-carbámico ("A27")

20



Etapa a:

Preparación de 1-(3-nitro-fenil)-etanol:

- 5 26.4 g (160 mmol) de 1-(3-nitro-fenil)-etanon se suspenden en 270 ml de metanol y se mezclan bajo enfriamiento con hielo en porciones con 6,1 g (160 mmol) de borhidruro de sodio. Luego se agita la mezcla de reacción durante 3 h sin enfriamiento, se diluye con 300 ml de diclorometano y se lava con 3 x 200 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar un residuo.

Producto: 26.15 g; HPLC: Rt. = 3,87 min (Método A).

Etapa b:

- 10 Preparación de 1-(1-Brom-etil)-3-nitro-benzol:

26.15 g (156 mmol) de 1-(3-nitro-fenil)-etanol se disuelven en 130 ml de ácido acético glacial y se añaden gota a gota bajo enfriamiento con hielo 55 ml (313 mmol) de HBr al 33% en ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente. Luego se diluye con 300 ml de DCM, se lava con 3 x 200 ml de H₂O y 200 ml de solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar un residuo y se cristaliza en éter de petróleo.

- 15 Producto: 30.4 g; HPLC: Rt. = 5,39 min (Método A).

Etapa c:

Preparación de 5,6-difluor-3-[1-(3-nitro-fenil)-etil]-3H-benzoxazol-2-ona:

5 500 mg (2.9 mmol) de 5,6-difluoro-3H-benzoxazol-2-ona, 672 mg (2.9 mmol) de (1-bromo-etil)-3-nitro-benceno y 1.58 g (11.4 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 6 ml de acetonitrilo y se agitan por 6 h a 60°C. Luego se diluye con 30 ml de MTBE, se lava con 3 x 20 ml de H₂O, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar un residuo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice.
Producto: 638 mg; ESI: 321 (M+H); HPLC: Rt. = 5,52 min (Método A).

Etapa d:

Preparación de 3-[1-(3-Amino-fenil)-etil]-5,6-difluor-3H-benzoxazol-2-ona:

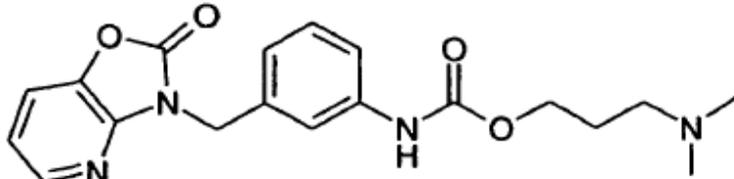
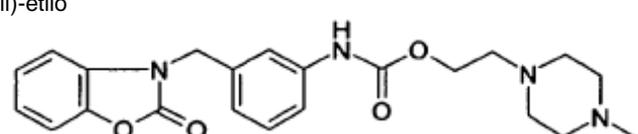
10 633 mg (1.98 mmol) de 5,6-difluoro-3-[1-(3-nitro-fenil)-etil]-3H-benzoxazol-2-ona se disuelven en 10 ml de THF y se hidrogenan con 700 mg de níquel Raney (húmedo) bajo una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 24 h, se filtra la solución de reacción, el filtrado se evapora para dar un residuo y se cristaliza en éter dietílico/éter de petróleo.
Producto: 500 mg; ESI: 291 (M+H); HPLC: Rt. = 5,01 min (Método A).

Etapa e:

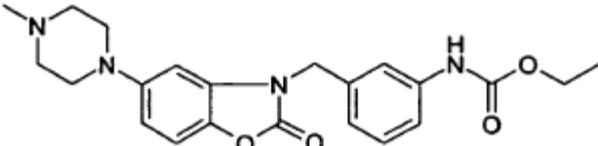
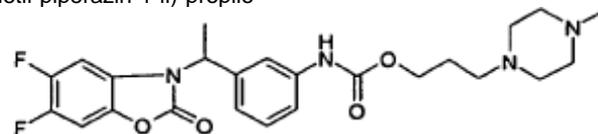
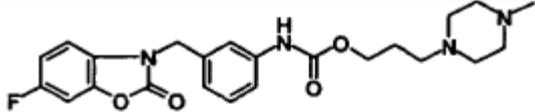
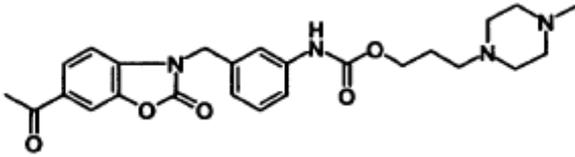
15 Preparación de éster 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilico de ácido {3-[1-(5,6-difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-il)-etil]-fenil}-carbámico:

20 250 mg (0.86 mmol) de 3-[1-(3-amino-fenil)-etil]-5,6-difluoro-3H-benzoxazol-2-ona, 137 mg (0.95 mmol) de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanol y 200 ml (1.81 mmol) de N-metilmorfolina se suspenden en 10 ml diclorometano, se agita durante 10 min a temperatura ambiente y se mezcla con 128 mg (0,43 mmol) de bis (triclorometil)-carbonato. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se diluye con 30 ml de diclorometano, se lava con 2 x 20 ml de solución saturada de hidrocbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar un residuo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice, se disuelve en acetona, se calienta en éter con HCl y se filtra por succión una vez finalizada la cristalización y se seca.
25 Producto ("A27"): 95 mg, el producto se presenta como clorhidrato; p.f. 236-238°C (descomposición); ESI: 461; HPLC: Rt. = 4.21 min (Método A); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 9.801 (SB, 1H), 7.728 (DD, 1H), 7.475 (M, 2H), 7.324 (M, 2H), 7.128 (D, 1H), 5.543 (M, 1 H), 4.408 (SB, 2H), 4.023 - 3.110 (M, 10H), 2.809 (SB, 3H), 1.843 (D, 3H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

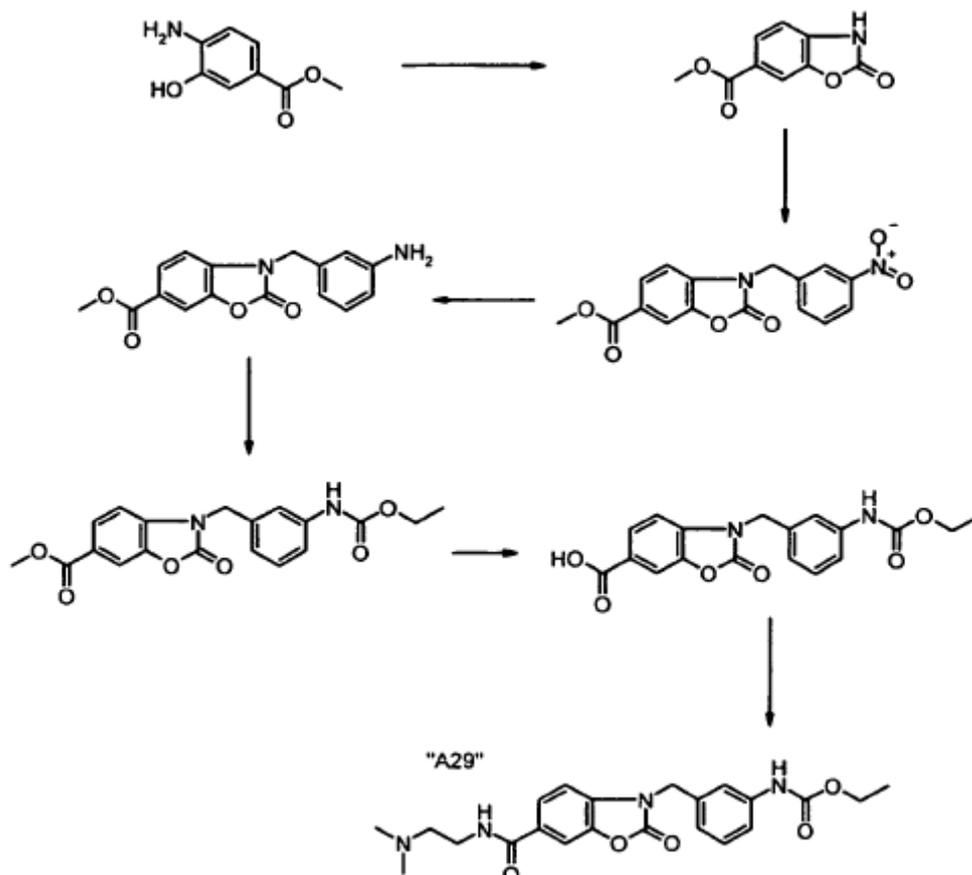
No.	Nombre y/o estructura	Tiempo de retención LCMS [min] / Masa LCMS [M+H] ⁺ / p.f. [°C]
"A6"	[3-(6-Cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,673 / 459,8 /243 (Descomposición)
"A7"	[3-(5-Metil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,629 / 438,8 /228 (Descomposición)
"A8"	[3-(5-Acetil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1.514/466.8 /174 (Descomposición)
"A1"	[3-(2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo 	ESI: 371 (M+H), HPLC: Rt. = 3.53 min (Método A)
"A16"	[3-(2-Oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo	138-140 ESI: 370 (M+H), HPLC: Rt. = 3.89 min (Método A)
"A17"	[3-(2-Oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilico 	1,509 / 410,8 /237 (Descomposición) ESI: 411 (M+H), HPLC: Rt. = 3.87 min (Método A)

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	Tiempo de retención LCMS [min] / Masa LCMS [M+H] ⁺ / p.f. [°C]
	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.757 (s, 1 H), 7.452 (sb, 1 H), 7.419 (d, 1 H), 7.370 (d, 1 H), 7.286 (t, 1H), 7.185-7.129 (m, 3H), 7.053 (d, 1 H), 5.011 (s, 2H), 4.343 (t, 2H), 3.803-3.403 (m, 10H), 2.794 (s, 3H)	
"A18"	[3-(2-Oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,524 / 424,8 205 (Descomposición) ESI: 425 (M+H), HPLC: Rt. = 3.92 min (Método A)
	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.676 (s, 1 H), 7.453 (sb, 1 H), 7.402 (d, 1H), 7.370 (d, 1 H), 7.272 (t, 1 H), 7.167-7.130 (m, 3H), 7.035 (d, 1 H), 5.004 (s, 2H), 4.122 (t, 2H), 3.456 (m, 10H), 2.795 (s, 3H), 2.006 (t, 2H)	
"A19"	[3-(5,6-Difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,609 / 460,8 / 264-265 (Descomposición) ESI: 461 (M+H), HPLC: Rt. = 4.13 min (Método A)
"A20"	[3-(6-Metoxi-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,561 / 454488 / 201 (Descomposición) ESI: 455 (M+H), HPLC: Rt. = 4.00 min (Método A)
"A21"	[3-(6-Metil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,631/438.8/196 (Descomposición) ESI: 439 (M+H), HPLC: Rt. = 4.16 min (Método A)
"A22"	[3-(6-Acetil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	1,497 1466,8 / 234 (Descomposición) ESI: 467 (M+H), HPLC: Rt. = 3.84 min (Método A)
"A23"	{3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo  Clorhidrato	1,598/411,2/166-170 (Descomposición) ESI: 411 (M+H), HPLC: Rt. = 3.81 min (Método A)
"A24"	[3-(5-Cian-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, Clorhidrato	1.514/450.2 / 212-214 ESI: 450 (M+H), HPLC: Rt. = 3.89 min (Método A)
"A25"	[3-(5-Etilsulfonil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, Diclorhidrato	1,482/517,2/244 (Descomposición) ESI: 517 (M+H), HPLC: Rt. = 3.79 min (Método A)
"A26"	{3-[1-(5,6-Difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-il)-etil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo  Clorhidrato	1,659/475,2 / 00-201 ESI: 475 (M+H), HPLC: Rt = 4.24 min (Método A)
	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.715 (s, 1H), 7.730 (dd, 1H), 7.489 (s, 1H), 7.451 (d, 1H), 7.340-7.286 (m, 2H), 7.106 (d, 1H), 5.532 (q, 1 H), 4.140 (t, 2H), 3.71-3,05 (m, 10H), 2.816 (s, 3H), 2.086 (sb, 2H), 1.839 (d, 3H)	
"A28a"	 Clorhidrato	4,03 (Método A) / 443
"A28b"	 Clorhidrato	3,84 (Método A) / 467

Ejemplo 2

La preparación de éster etílico de ácido {3-[6-(2-dimetilamino-etilcarbamoyl)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbámico ("A29") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



5

2.1 En un matraz de una boca de 250 ml con agitador de reflujo y tubitos secos se disuelven 9,36 g (0,056 mol) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-aminobenzoico y 9,85 g de 1,1'-carbonildiimidazol en 125 ml de THF y se calienta a reflujo durante 3 h. Para la elaboración, se elimina el solvente en el evaporador rotativo, el residuo se extrae en diclorometano y se lava 3x con HCl de 1 N y 1x con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo para dar un residuo; rendimiento 9,92 g (92 %) de éster metílico del ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazol-6-carboxílico; ESI: 194 (M+H); HPLC: Rt. 2,57 min (Método B).

10

2.2 1 g (5.2 mmol) de la sustancia de éster metílico de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico se disuelven en 20 ml de acetonitrilo, se mezcla con 2.8 g (20.3 mmol) de carbonato de potasio y 1.24 g (5.7 mmol) de m-nitrobencilbromuro y se calienta por 16 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcla después de enfriar con 30 ml de diclorometano y se extrae con 2 x 20 ml de agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se destila. El residuo se suspende en metanol, se filtra por succión y se lava con éter dietílico. La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; rendimiento: 1,15 g (67 %) de éster metílico del ácido 3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico; p.f. 149-151°C; ESI: 329 (M+H); HPLC: Rt. = 5.12 min (Método A).

15

2.3 594 mg (1.8 mmol) de éster metílico de ácido 3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico se disuelven en 10 ml de metanol y se revuelven con 0.6 g de níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de algunas horas, se observa la formación de un precipitado; por tanto, se añaden 10 ml de THF y se hidrogena luego en una atmósfera de hidrógeno. Después de 16 h, se detiene la reacción, el catalizador se filtra por succión y se lava con metanol/THF. El residuo se evapora; rendimiento: 562 mg de éster metílico del ácido 3-(3-aminobencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencoxazol-6-carboxílico. La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; ESI: 299 (M+H); HPLC: Rt. = 2.07 min (Método B).

20

25

5 2.4 En un matraz redondo, se disuelven 562 mg (1,88 mmol) de éster metílico del ácido 3-(3-aminobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico en 20 ml de diclorometano, se mezclan con 152 μ L (1,88 mmol) de piridina y se vierten gota a gota bajo enfriamiento con agua fría 183 μ L (1,88 mmol) de cloroformiato de etilo. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. En este caso, se producen finos cristales. La mezcla de reacción se combina con otros 40 ml de DCM y se lava con 20 mL de HCl 1 N. La fase orgánica se lava con 20 ml de agua neutra, se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se destila; rendimiento: 539 mg (77%) de éster metílico del ácido 3-(3-etoxicarbonilamino-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico. La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; ESI: 371 (M+H); HPLC: Rt. = 2,89 min (Método B).

10 2.5 En un matraz redondo de 50 ml, se mezclan 517 mg (1,4 mmol) de éster metílico del ácido 3-(3-etoxicarbonilamino-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico con 10 ml de agua y 10 ml de HCl concentrado. La suspensión se calienta a reflujo durante 4 horas. Se añaden otros 10 ml de HCl concentrado y se calienta a reflujo durante 16 h. Se añaden además dos veces de a 10 ml de HCl concentrado y se calientan respectivamente a reflujo durante 16 h.

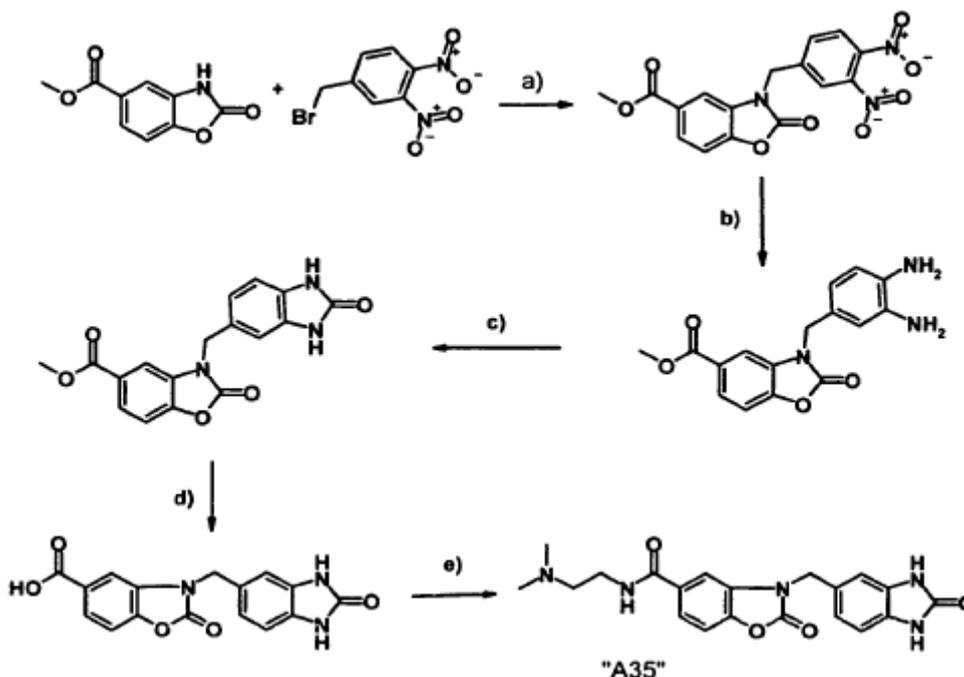
15 La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el precipitado se filtra por succión y se lava bien con agua; rendimiento: 417 mg (84 %) de ácido 3-(3-etoxicarbonilamino-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico. La sustancia se hace reaccionar sin más purificación; ESI: 357 (M+H); HPLC: Rt. = 2,54 min (Método B).

20 2.6 Se disuelven 100 mg (0,28 mmol) de ácido 3-(3-etoxicarbonilamino-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxílico en 2 ml de DMF y se mezcla con 109 mg (0.56 mmol) de EDCI, 39 mg (0.56 mmol) de HOBt y 63 mL (0.56 mmol) de N-metilmorfolina. A continuación se adicionan 37 ml (0.34 mmol) de 2-dimetilaminoetilamina y la solución de reacción se revuelve por 3 días a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se purifica por medio de HPLC preparativa y las fracciones limpias se liofilizan.

Rendimiento: 89 mg (59 %) de "A29" sal de TFA; HPLC: RT= 2,175 min (método B); LC-MS: [M+H]⁺ = 427 a temperatura ambiente= 1,431 min.

25 La preparación de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico ("A35") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a)

Preparación de éster metílico de ácido 3-(3,4-dinitro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

5 2 g (10.4 mmol) de éster metílico de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico, 2.97 g (11.4 mmol) de 4-bromometil-1,2-dinitro-benceno (preparado de conformidad con DE 3904797) y 5,7 g (41.4 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 50 ml de acetonitrilo y se revuelve por 1 h a 80°C. La mezcla de reacción se vierte a 50 ml de agua, se extrae con 500 ml de MTBE, se seca y se concentra para dar un residuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice; producto: 1.5 g; ESI: 374 (M+H).

Etapa b:

Preparación de éster metílico del ácido 3-(3,4-diamino-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

10 1.45 g (3.8 mmol) de éster metílico de ácido 3-(3,4-dinitro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico se disuelven en 20 ml de THF y se hidrogena con 1 g de níquel Raney (mojado) bajo una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 24 h, se filtra la solución de reacción y el filtrado se evapora para dar un residuo; producto: 1.1 g, ESI: 314 (M+H).

Etapa c:

Preparación de éster metílico de ácido 2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1-H-bencimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

15 1.1 g (3.5 mmol) de éster metílico de ácido 3-(3,4-diamino-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico y 626 mg (3,9 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazol se revuelven en 10 ml de THF por 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 150 ml de agua, el precipitado producido se filtra por succión y se seca al vacío; producto: 1.1 g; ESI: 340 (M+H).

Etapa d:

20 Preparación de ácido 2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

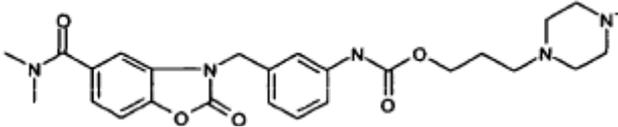
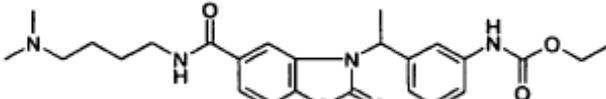
25 1.1 g (3.24 mmol) de éster metílico de ácido 2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico se suspenden en 20 ml de agua, se mezcla con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se revuelve por 24 h a temperatura de baño de 100°C. Se añaden otros 20 ml de HCl concentrado y la mezcla de reacción se agita durante 3 días a 130 °C de temperatura de baño. La suspensión se filtra, se lava con agua y el residuo se seca en una cabina de secado a 50 °C; producto: 996 mg; p.f. 230-231°C; ESI 326; HPLC: Rt. = 4.24 min (Método A).

Etapa e:

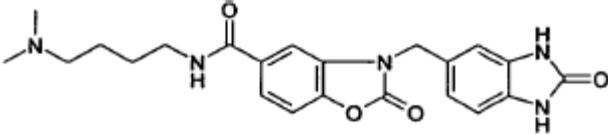
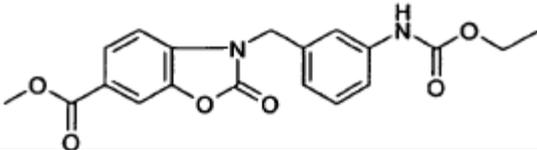
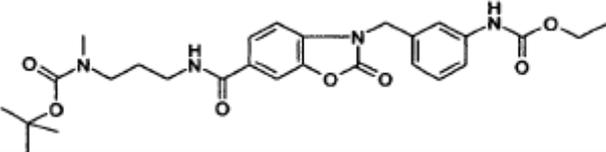
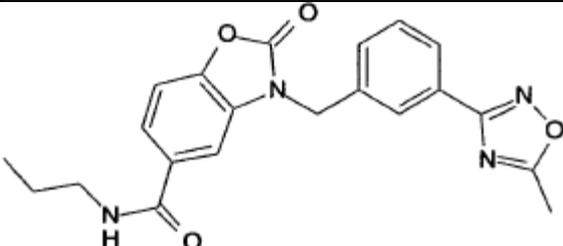
Preparación de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

30 330 mg (0.76 mmol) de ácido 2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico se disuelven en 3 ml de DMF y se mezclan con 294 mg (1.52 mmol) de EDCI, 106 mg (0.76 mmol) de HOBT y 157 mL (1.52 mmol) de N-metilmorfolina. Luego se añaden 81 mg (0,91 mmol) de 2-dimetilaminoetilamina y la solución de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora para dar un residuo y se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice. El producto se purifica nuevamente por medio de HPLC preparativa; 100 mg de "A35" trifluorometilacetato; ESI 397 (M+H), HPLC: Rt.= 3,89 min (Método A).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

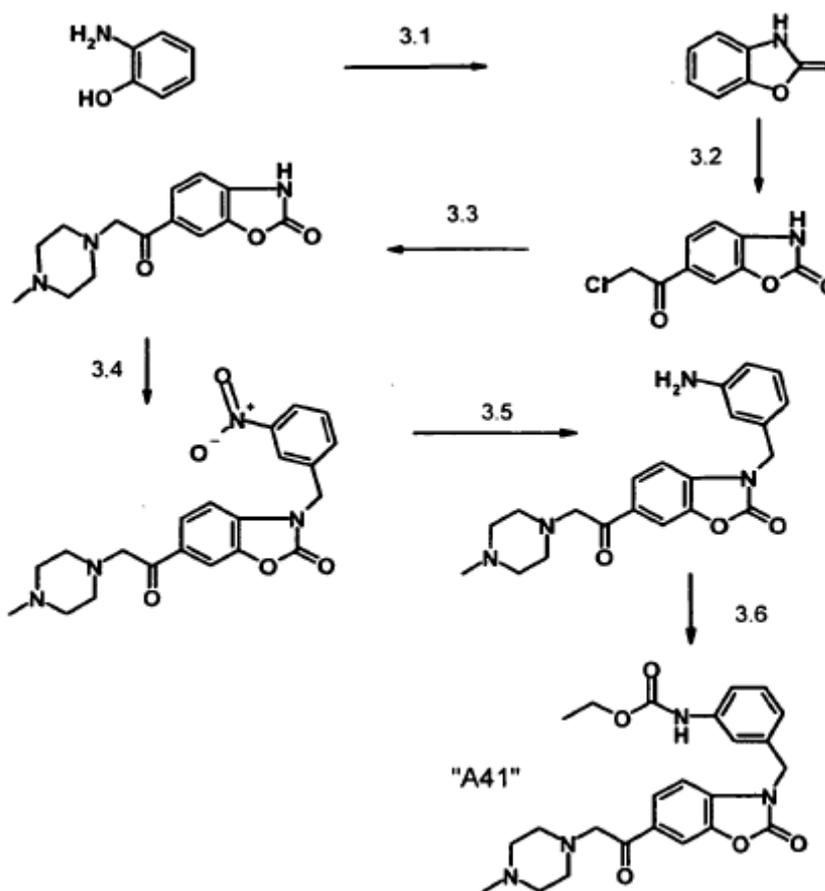
No.	Nombre y/o estructura	Tiempo de retención - LCMS [min] / Masa-LCMS-[M+H] ⁺ /p.f. [°C]
"A3"	[3-(5-Dimetilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo  Trifluoracetato	1,435 / 496,2 HPLC: Rt. = 3.60 min (Método A)
"A4"	[3-(5-Dimetilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-piperazin-1-il-propilo	1,432 / 482,2 HPLC: Rt. = 3.57 min (Método A)
"A5"	[3-(5-Propilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo	1,520 / 510,2 HPLC: Rt. = 3.97 min (Método A)
"A10"	[3-(5-Propilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-piperazin-1-il-propilo	245-253 (Descomposición) ESI: 496 (M+H), HPLC: Rt. = 4.03 min (Método A)
"A12"	[3-(5-Dimetilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo	86-93 ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt. = 3.65 min (Método A)
"A13"	[3-(5-Propilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo	85-91 ESI: 455 (M+H), HPLC: Rt. = 3.92 min (Método A)
¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.624 (s, 1 H), 8.415 (t, 1 H), 7.679 (dd, 1 H), 7.627 (s, 1 H), 7.464-7.447 (m, 2H), 7.404 (d, 1 H), 7.270 (t, 1 H), 6.998 (d, 1 H), 5.035 (s, 2H), 4.066 (t, 2H), 3.199 (m, 2H), 2.275 (t, 2H), 2.118 (s, 6H), 1.719 (m, 2H), 1.516 (m, 2H), 0.873 (t, 3H)		
"A14"	[3-(6-Metoxicarbonil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo	149-151 ESI: 428 (M+H), HPLC: Rt. = 4.03 min (Método A)
"A15"	[3-(5-Metoxicarbonil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo	ESI: 428 (M+H), HPLC: Rt. = 3.97 min (Método A)
"A30"	{3-[5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo	1,586 / 427,2 / 160-161 ESI: 427 (M+H), HPLC: Rt. = 3.73 min (Método A)
"A31"	{3-[5-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo	1,602 1441,2 / 116-119 ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt. = 3.76 min (Método A)
"A32"	(3-{1-[5-(4-Dimetilamino-butilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-il]-etil}-fenil)-carbamato de etilo 	1,661 / 469,2 ESI: 469 (M+H), HPLC: Rt. = 3.92 min (Método A)
"A33"	(3-{1-[5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-il]-etil}-fenil)-carbamato de etilo	1,644 / 441,2 ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt. = 3.81 min (Método A)

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	Tiempo de retención - LCMS [min] / Masa- LCMS- [M+H] ⁺ / p.f. [°C]
"A34"	2-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxi-(4-dimetilamino-butil)-amida  Trifluoracetato	1,314/424,2 ESI: 424 (M+H), HPLC-MS: Rt. = 1.31 min
"A36"	(3-{1-[5-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-il]-etil}-fenil)-carbamato de etilo	1,655 /455,2 /112-119 / ESI: 455 (M+H),HPLC: Rt.= 3.89 min (Método A)
"A37"	3-(3-Etoxicarbonilamino-benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxilato de metilo 	ESI: 371 (M+H), HPLC: Rt. = 2.89 min (Método B)
"A38"	{3-[6-(3-Metilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}carbamato de etilo, trifluoracetato	2.168/427 (a un RT = 1.475)
	(obtenible de "A40" con TFA en DCM)	ESI: 427 (M+H), HPLC: Rt. = 2.17 min (Método B)
"A39"	{3-[6-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo, trifluoracetato	2.186 /441 (a un RT = 1.463 min) ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt. = 2.19 min (Método B)
"A40"	(3-{6-[3-(tert.-Butoxicarbonil-metil-amino)-propilcarbamoil]-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil}-fenil)-carbamato de etilo 	2.984 /527 (a un RT = 2.235 min) ESI: 527 (M+H), HPLC: Rt. = 2.98 min (Método B)
"A53"		

Ejemplo 3

- 5 La preparación de éster etílico de ácido (3-{6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-acetil]-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil}-fenil)carbámico ("A41") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

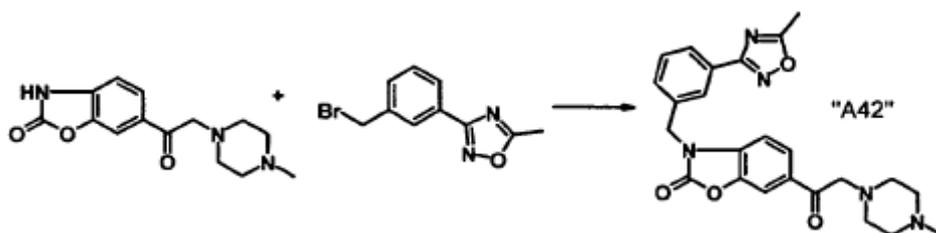


- 3.3 Se cargan 1.6 ml (14.2 mmol) de 1-metilpiperazina en 50 ml de etanol, se mezclan con 4.3 ml (31.2 mmol) de trietilamina y se adicionan agitando a temperatura ambiente 3 g (14.2 mmol) de 6-cloroacetil-2-benzoxazolinona. La mezcla de reacción se revuelve por una noche a temperatura ambiente. Se adicionan una vez más 1 ml (8.9 mmol) de 1-metilpiperazina, se revuelven por 15 h a temperatura ambiente y luego se revuelve por 24 h a 70°C. Después de enfriar se filtran mediante succión los cristales precipitados, se lavan con metanol y se secan;

Rendimiento: 0,8 g de 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-3H-benzoxazol-2-ona; HPLC: Rt= 1,263 min. (Método B); LC-MS: M+H = 276 g/mol.

Ejemplo 4

- 10 La preparación de 3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-3H-benzoxazol-2-ona ("A42") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

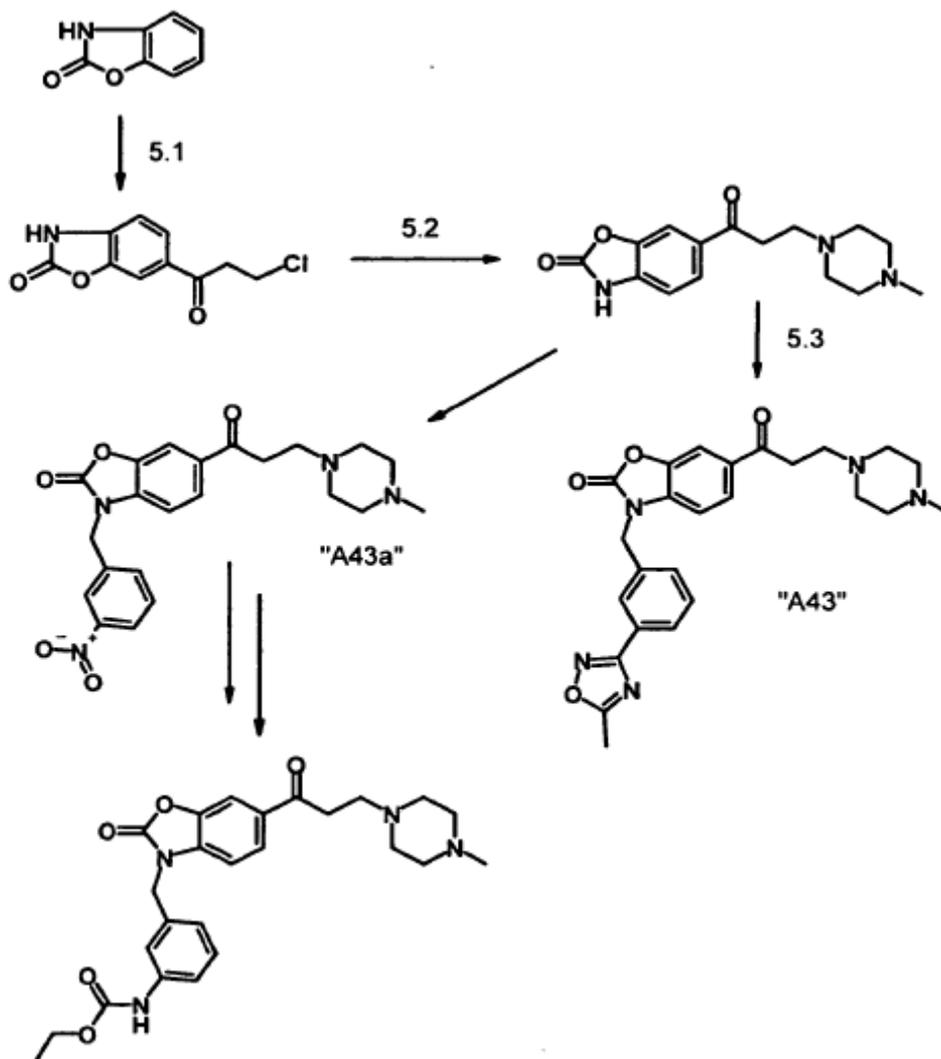


- 15 309 mg (0.72 mmol) de 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-3H-benzoxazol-2-ona y 387 mg (2.8 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 10 ml de acetonitrilo y se mezcla con 200 mg (0.79 mmol) de 3-[3-(bromometil)fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol. La mezcla de reacción se revuelve por 5 días a 100°. Después de enfriar se filtra y se concentra el filtrado. El residuo se verifica por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 42,1 mg (10%) de "A42" sal de TFA; HPLC: Rt= 2,003 min. (Método B); LC-MS: [M+H]⁺ = 448 a temperatura ambiente= 1,282 min.

Ejemplo 5

5 La preparación de 3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionil]-3H-benzoxazol-2-ona ("A43") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

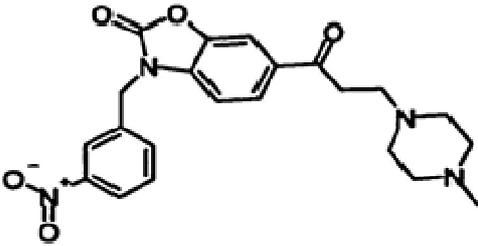


5.1 En un matraz de tres bocas de 1 litro con agitador, enfriador, termómetro y embudo de goteo, se cargan 95,2 g (0,7 mol) de cloruro de aluminio y se añaden bajo agitación 27 g (0,2 mol) de benzoxazolona [preparación análoga al Ejemplo 2.1], tras lo cual, después de breve lapso, se forma un caldo agitable de color marrón oscuro (reacción ligeramente exotérmica). Se agita durante 5 minutos y luego se añaden lentamente a gotas 29,7 ml (0,3 mol) de cloruro de 3-cloropropionilo. Luego se agita por 2 h a 80°. Después de enfriar, se diluye con 100 ml de diclorometano, se agita durante 15 minutos y la solución de reacción se incorpora agitando en 500 g de hielo. El precipitado se filtra por succión, se lava con un poco de diclorometano y luego con agua y se seca. El cristalizado crudo (41,2 g) se suspende en 100 ml de isopropanol, se filtra por succión, con 50 ml de isopropanol y luego se lava con MTB-éter y se seca; rendimiento: 34.1 g (76%) de 6-(3-cloro-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona.

5.2 Se cargan 2.95 ml (26.6 mmol) de 1-metilpiperazina, 4 g (29.2 mmol) de carbonato de potasio y 44 g (266 mmol) de yoduro de potasio en 70 DMF, se mezcla con 6 g (26,6 mmol) de 6-(3-cloro propionil)-3H-benzoxazol-2-ona y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra por succión y se lava varias veces con THF. El residuo se disuelve en solución de hidrogenocarbonato de sodio, la fase acuosa se mezcla con NaCl y se extrae dos veces cada una con 250 ml de acetato de etilo por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se hace rotar; rendimiento: 640 mg de 6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propionil]-3H-benzoxazol-2-ona.

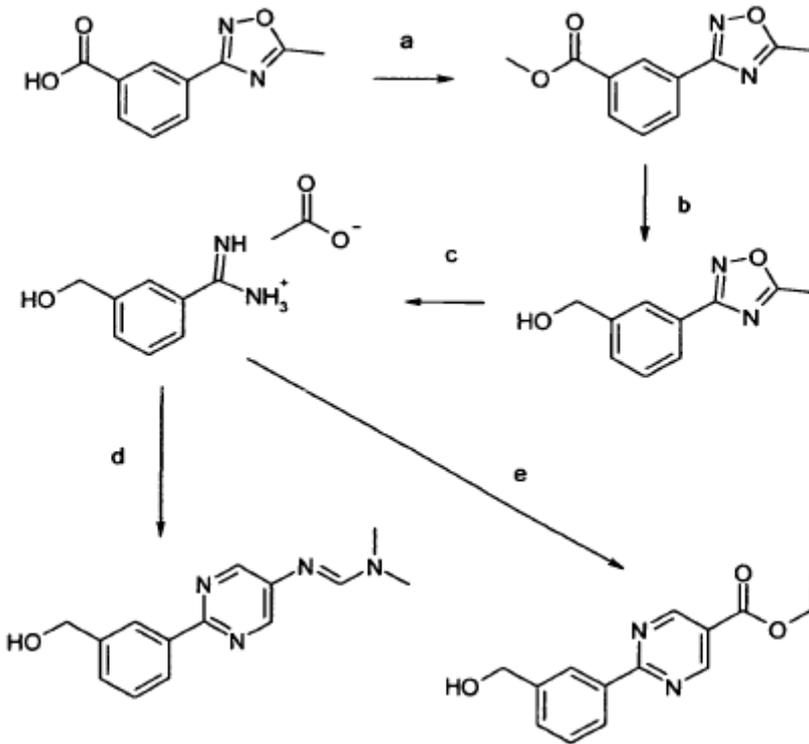
5.3 148 mg (0.45 mmol) de 6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionil]-3H-benzoxazol-2-ona y 243 mg (1.76 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 10 ml de acetonitrilo y se mezclan con 126 mg (0.50 mmol) de 3-[3-(bromometil)-fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol. La mezcla de reacción se revuelve por 5 días a 80°. Después de enfriar, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 42,2 mg (16%) de "A43" de sal TFA; HPLC: Rt= 2,902 min. (Método B); LC-MS: M+H= 462 a temperatura ambiente= 1,251 min.

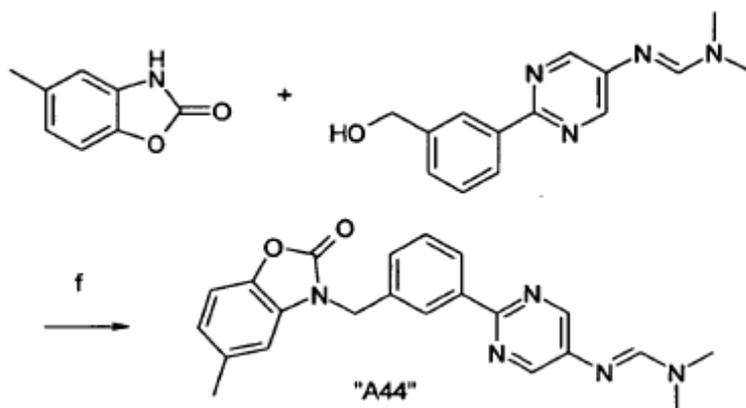
De conformidad con el esquema de reacción previamente descrito se obtiene

No.	Estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A43a"	 <p>Trifluoroacetato</p>	425	1.81 (Método B)

Ejemplo 6

Preparación de N,N-dimetil-N'-(2-[3-(5-metil-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il)-formamidina ("A44"):





- 5 a) 3,781 g de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (18,58 mmol) se suspenden en 100 ml de metanol absoluto, con enfriamiento de hielo / H₂O y revolviendo se adicionan gota a gota 2,694 ml de tionilcloruro (37,13 mmol) y siguen revolviendo por 72 h sin enfriar, en cuyo caso se genera una solución transparente. Se retira el solvente, el residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano, se agitan con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato de sodio, se extrae para obtener un residuo y se cristaliza de éter dietílico / éter de petróleo. Rendimiento: 3,46 g (15,86 mmol) = 85 % de éster metílico de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico; F. 81-82°; ESI 219 (M+H), HPLC: Rt. = 2.65 min (Método B).
- 10 b) En un matraz de tres bocas de 250 ml, se disuelven 3,46 g de éster metílico del ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzoico (15,86 mmol) en THF absoluto, se incorporan con enfriamiento con hielo / H₂O y agitación en porciones 0,691 g de LiBH₄ (31,71 mmol) y se sigue agitando durante 20 h sin enfriamiento. Procesamiento: se ajusta a un pH 7 agitando mediante adición gota a gota HCl de 1 N (formación interna de espuma), se diluye con 100 ml de H₂O, se agita 3 x con 50 ml de diclorometano, los extractos unidos se lavan con 100 ml de H₂O, se seca sobre sulfato de sodio, se extrae para producir un residuo y se purifica mediante cromatografía. El residuo crudo de cromatografía se
- 15 recristaliza en éter dietílico/éter de petróleo.
- Rendimiento: 1,643 g (8,64 mmol) = 54 % de [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol; p.f. 57 - 58°; ESI 191 (M+H); HPLC: Rt. = 2.88 min (Método C).
- 20 c) 800 mg de [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol (4,21 mmol) en una mezcla de 10 ml de metanol, 1 ml de ácido acético glacial y 1 ml de agua se mezclan con 1 g de níquel de Raney (mojado) y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal hasta una absorción de hidrógeno de 91 ml. Para el procesamiento se filtra el catalizador y se concentra la solución remanente para producir el residuo. La purificación se efectúa mediante cristalización de metanol/éter dietílico; rendimiento: 716 mg (3,41 mmol) = 81 % de acetato de 3-hidroxiometil-benzamidinio; p.f. 188°; ESI 151 (M+H); HPLC: Rt. = 0.51 min (Método C).
- 25 d) En un matraz de tres bocas de 100 ml, se suspenden bajo una atmósfera de nitrógeno 716 mg de acetato de 3-hidroxiometil-benzamidinio (3,41 mmol) y 1662 mg de precursor de aminorreductona (Acros No. de orden 292440050) en 15 ml de metanol absoluto, se añade gota a gota bajo agitación una solución recién preparada de 0,235 g de sodio en 5 ml de metanol absoluto y luego se agita durante 30 min a 60 °C, y se forma una solución transparente. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano, se lava dos veces con 20 ml de H₂O, se seca sobre sulfato de sodio, se extrae para formar un residuo y se purifica mediante cromatografía
- 30 (FlashMaster II gradiente 0 - 5 % de metanol en diclorometano en 40 min); Rendimiento 597 mg (2,33 mmol) = 68 % de N'-[2-(3-hidroxiometil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina; p.f. 105 - 106°; ESI 257 (M+H), HPLC: Rt. = 2.24 min (Método C).
- 35 e) 190 mg de éster etílico de ácido 2-formil-3-oxo-propiónico (1,32 mmol) se disuelven en 5 ml de piridina absoluta y se mezclan con 252 mg de acetato de 3-hidroxiometil-benzamidinio (1,2 mmol). Esta suspensión se calienta en un bloque de calentamiento durante 2 horas a 90 °, por lo cual se disuelve todo. La mezcla de reacción se incorpora revolviendo a 30 ml de agua. Los cristales producidos se filtran por succión, se lavan bien con agua y se secan durante la noche a 80° al vacío en una cabina de secado; rendimiento: 279 mg de cristales beige = 90% d. t.; ESI 301 (M+H), HPLC: Rt. = 3.06 min (Método B).
- 40 f) En un matraz de una boca de 25 ml se suspenden 149 mg (1,00 mmol) de 5-metilbenzoxazolona bajo una atmósfera de gas de protección en 5 ml de THF absoluto y luego se añaden 249 mg (1,15 mmol) de N'-[2-(3-hidroxiometil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina y 397 mg (1,50 mmol) de trifetilfosfina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se enfría la preparación de reacción en baño de hielo y se añaden gota a gota a 0 ° 310 µl (1,50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y se agita

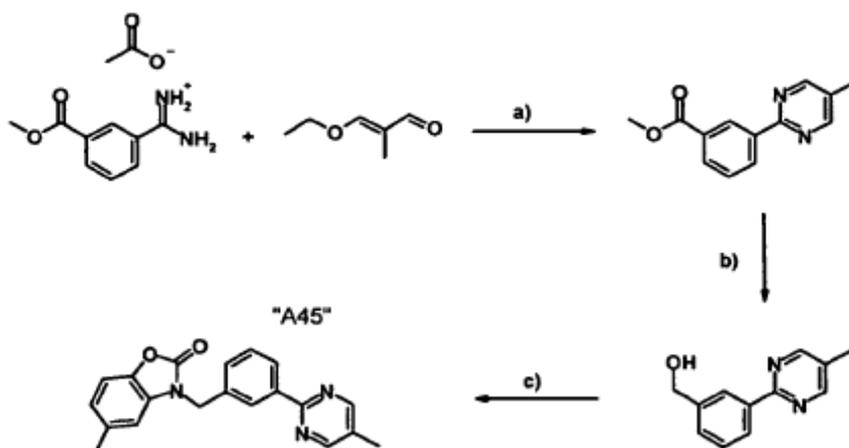
después de terminada la adición durante 2 h a temperatura ambiente. La preparación de reacción se diluye con 30 ml de éter dietílico, el cristalizado producido se filtra por succión, se lava con éter dietílico y se seca en una cabina de secado al vacío a 50°.

5 Rendimiento: 263 mg (0,68 mmol) = 68 % de N,N-dimetil-N'-(2-[3-(5-metil-2-oxo-benzooxazol-3-iltetil)-fenil]-pirimidin-5-il)-formamida ("A44"); ESI 387 (M+H); HPLC: Rt. = 3.71 min (Método C);

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.486 (s, 2H), 8.309 (s, 1 H), 8.242 (m, 1H), 8.007 (s, 1 H), 7.473 (m, 2H), 7.208 (s, 1 H), 7.097 (d, 1 H), 6.987 (d, 1H), 5.114 (s, 2H), 3.070 (s, 3H), 2.983 (s, 3H), 2.313 (s, 3H).

Ejemplo 7

10 De manera análoga al siguiente esquema se obtiene 5-metil-3-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-benzooxazol-2-ona ("A45")



Etapa a:

15 Preparación de éster metílico de ácido 3-(5-metil-pirimidin-2-il)-benzoico: 2.41 g (10 mmol) de éster metílico de ácido 3-carbamimidolil-benzoico acetato se suspenden en 40 ml de metanol, se mezcla con 1.31 ml (11 mmol) de 3-etoximetacroleina y 2.04 ml 30% de metanolato de sodio en metanol y se revuelve por 15 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentra para producir un residuo y se mezcla con 100 ml de agua. El precipitado formado se filtra con succión y se seca al vacío. El producto crudo se sigue haciendo reaccionar sin más purificación; producto: 1.65 g; ESI: 229 (M+H).

20 Etapa b:

Preparación de [3-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol:

25 Gota a gota se adicionan 1.65 g (7.16 mmol) éster metílico de ácido 3-(5-metil-pirimidin-2-il)-benzoico disuelto en 7 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno a una suspensión de 272 mg (7.16 mmol) de hidruro de litio aluminio en 7 ml de THF y se revuelven por 24 h a temperatura ambiente. Luego se vierten gota a gota 4 ml de una mezcla de THF / agua (1:1). Ahora se añade una solución de 1,5 g de Na₂CO₃ en 4 ml de agua, el precipitado se filtra por succión y el residuo se hierve con 2 x THF/acetato de etilo y se vuelve a filtrar por succión. Las aguas madres combinadas se concentran para dar un residuo, se disuelven en diclorometano, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran nuevamente para dar un residuo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice; producto: 500 mg; ESI: 201 (M+H).

30 Etapa c:

Preparación de 5-metil-3-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-benzoxazol-2-ona:

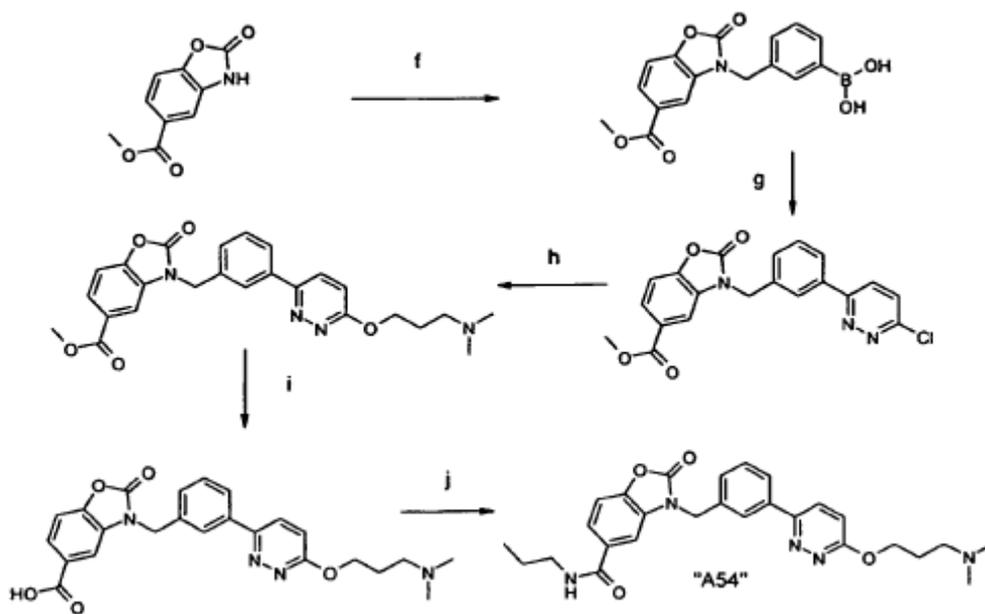
112 mg (0.75 mmol) de 5-metil-3H-oxazol[4,5-b]piridin-2-ona, 180 mg (0.90 mmol) de [3-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 238 mg (0.90 mmol) de trifenilfosfina se suspenden en 5 ml THF y se revuelven por 30 min. Luego se

enfria hasta 0 °C y se añaden 186 µl (0,90 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se revuelve durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 20 ml de diclorometano, se lava con 2 x 20 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice; rendimiento: 101 mg "A45"; ESI: 332 (M+H); Rt. = 4.91 min (Método C);

- 5 ¹H NMR (250 MHz, OMSO-d₆) δ [ppm] 8.742 (s, 1 H), 8.370 (s, 1 H), 8.300 (m, 1 H), 7.497 (m, 2H), 7.206 (s, 1H), 7.103 (d, 1H), 6.975 (d, 1H), 5.129 (s, 2H), 2.311 (s, 3H), 2.304 (s, 3H).

Ejemplo 8

La preparación de propilamida de ácido 3-{3-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico ("A54") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa f)

La preparación del éster metílico de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico reactante se efectúa de modo análogo a

1) Varma; Kapoor; CUSCAM; Curr. Sci.; 46; 1977; 779

- 15 2) Einhorn; Ruppert; JLACBF; Justus Liebigs Ann. Chem.; 325; 1902; 320.

El acoplamiento con ácido 3-hidroxi-metilfenilborónico se realiza de acuerdo con procedimientos estándar.

Etapa g)

Preparación de éster metílico de ácido 3-[3-(6-cloro-piridazin-3-il)-bencil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico

- 20 La reacción del ácido borónico obtenido en la Etapa g) con 3-cloro-6-yodo-piridazina (preparación análoga a Goodman, Allan J.; Stanforth, Stefan P.; Tarbit, Brian; TETRAB; Tetrahedron; EN; 55; 52; 1999; 15067 - 15070) se efectúa de modo análogo a Goodman, Allan J.; Stanforth, Stefan P.; Tarbit, Brian; Tetrahedron; 55; 52; 1999; 15067 - 15070.

Etapa h)

- 25 La preparación del éster metílico de ácido 3-{3-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico se efectúa de modo análogo a Heinisch, Gottfried; Langer, Thierry; J. Heterocicl. Chem.; 30; 6; 1993; 1685-1690.

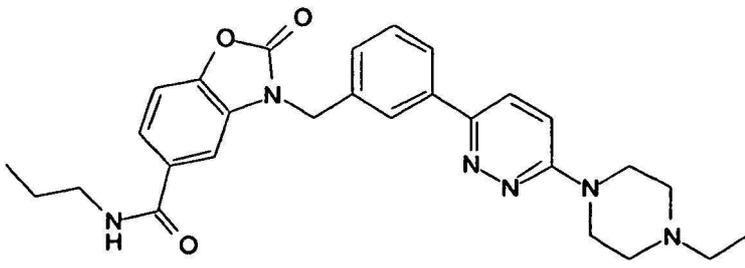
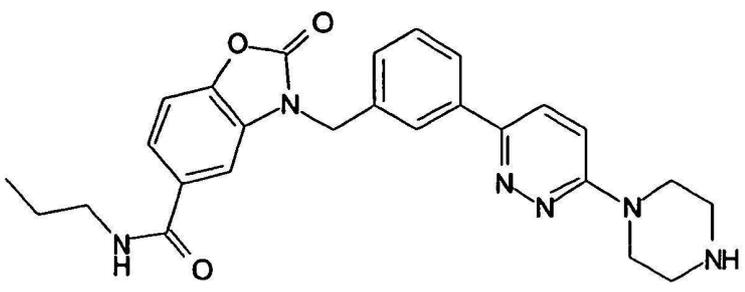
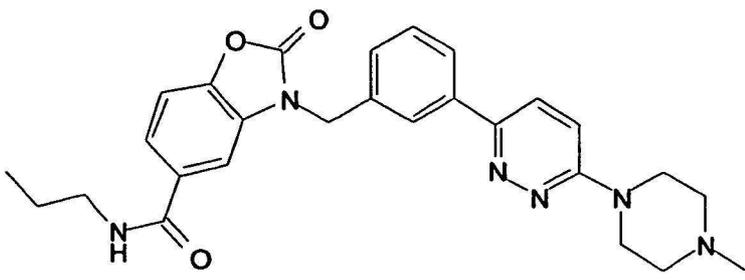
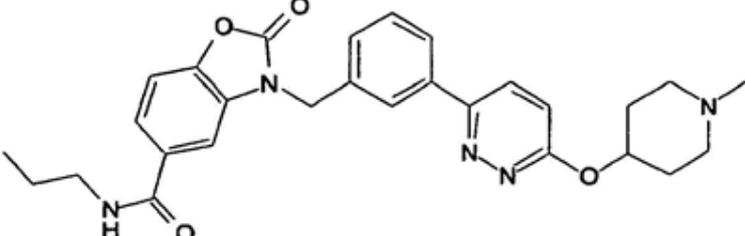
Etapa i)

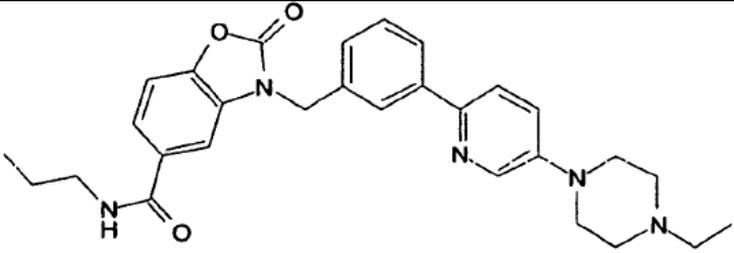
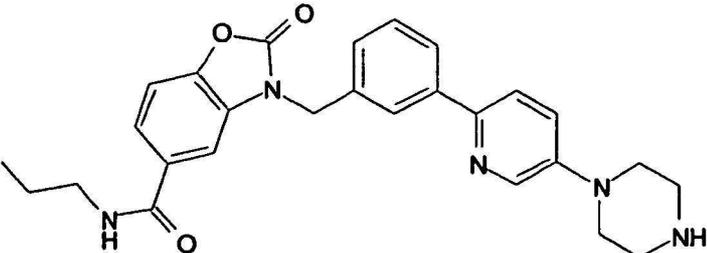
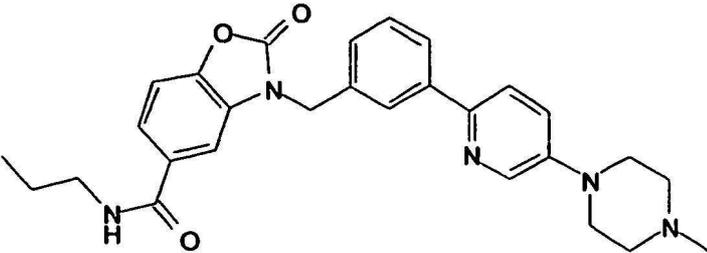
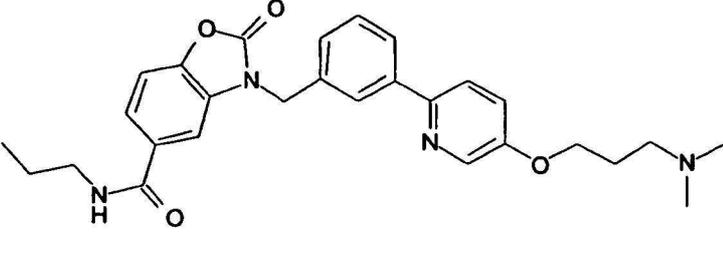
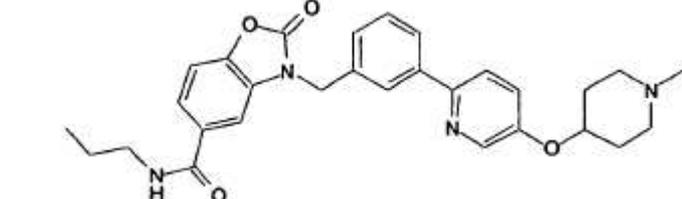
Disociación de éster según método estándar

Etapa j)

formación de la amida según método estándar (reactivos TBTU/HOBt)

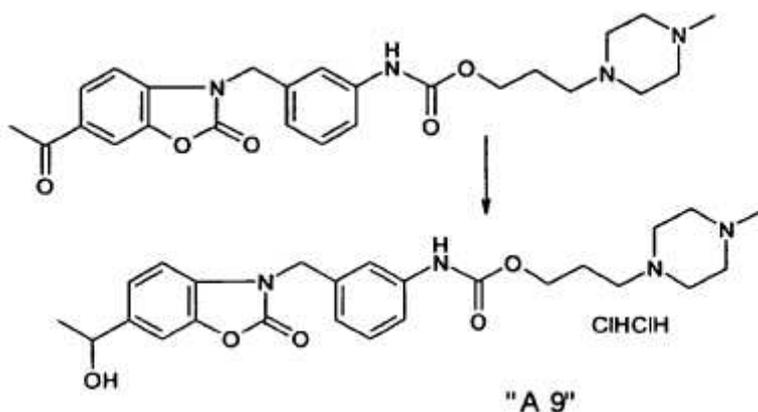
5 De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

No.	Nombre y/o estructura	LCMS-Tiempo de retención [min] 1 LCMS-Masa [M+H] ⁺ / F. [°C]
"A55"		
"A56"		
"A57"		
"A58"		

"A59"		
"A60"		
"A61"		
"A62"		
"A63"		

Ejemplo 9

La preparación de éster 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propílico de ácido {3-[6-(1-hidroxi-etil)-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbámico ("A9") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



5 477 mg (1.02 mmol) de éster 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propílico de ácido [3-(6-acetil-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbámico se disuelven en 20 ml de etanol y se adicionan por porciones, enfriando, 38.7 mg (1.02 mmol) de borhidruro de sodio. Se sigue revolviendo por 1 h a temperatura ambiente, la solución transparente de reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca, se filtra y se retira para formar un residuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice. El producto se precipita como diclorhidrato con dioxano de 4 N/HCl y éter. Se obtienen 322 mg de "A9"; p.f. 215°C; ESI 469 (M+H); HPLC: Rt. = 3,63 min (Método A).

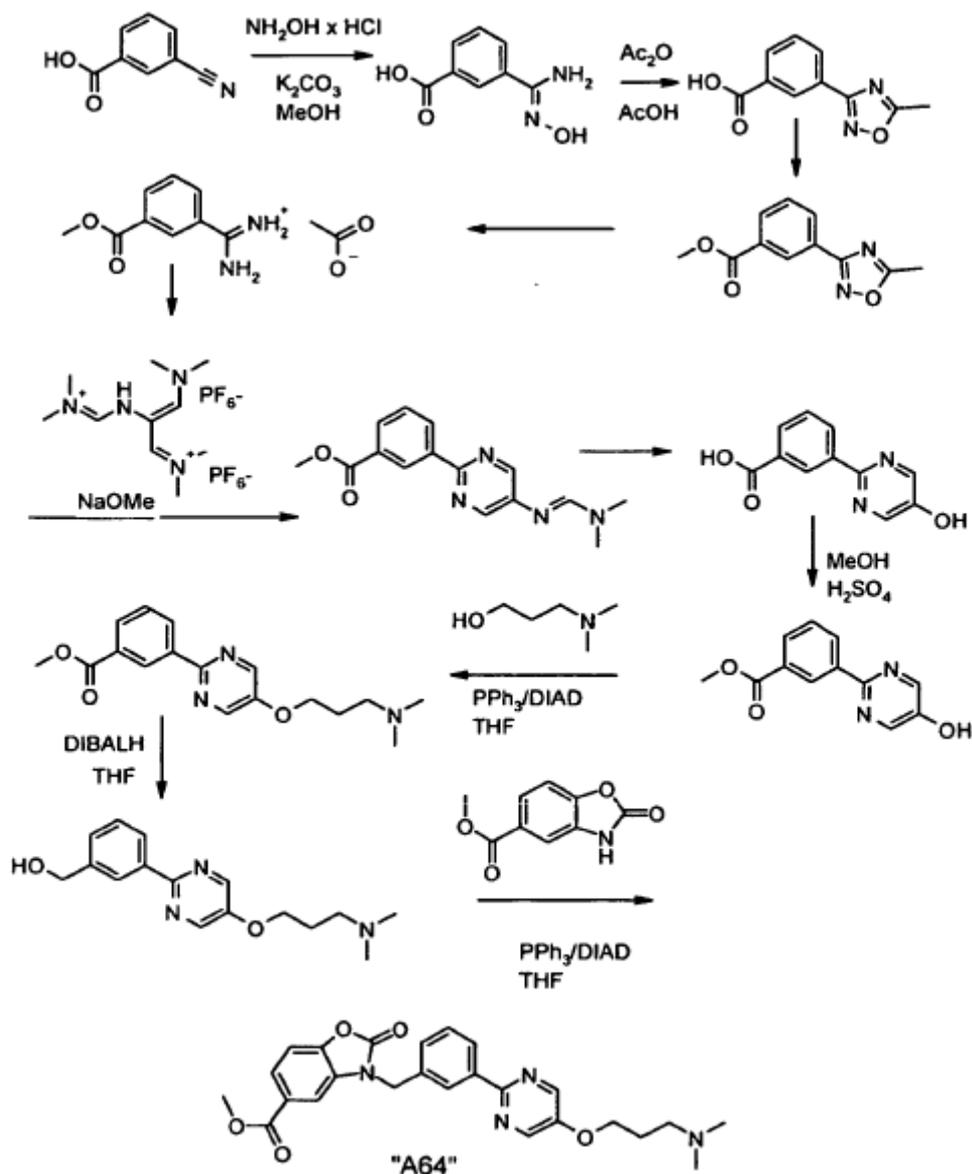
De modo análogo se obtiene el compuesto

"A28"	<p>{3-[5-(1-Hidroxi-etil)-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p> <p>Diclorhidrato [obtenible a partir de "A8" mediante reducción de NaBH₄]</p>	<p>1,439 / 469.2 / 140 (Descomposición) ESI: 469 (M+H), HPLC: Rt. = 3.65 min (Método A)</p>
-------	--	---

10

Ejemplo 10

La preparación de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico ("A64") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa 1:

Preparación de ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico:

5 A una suspensión mantenida a 30 °C de 500 g (3,40 mol) de ácido 3-ciano-benzoico en 8 l de metanol se añaden en porciones, revolviendo, 1382 g (10,0 mol) de carbonato de potasio. Luego se añaden a una temperatura interna de 40 – 45 °C 695 g (10,0 mol) de cloruro de hidroxilamonio en pequeñas porciones. Luego se calienta la mezcla de reacción durante 15 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 37%. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico en forma de cristales incoloros; F. 208°C; ESI 181 (M+H).

Etapa 2:

Preparación de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico:

15 Una mezcla de 614 g (3,41 mol) de ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico, 756 ml (8,0 mol) de anhídrido de ácido acético y 2 l de ácido acético se calienta durante 14 horas hasta una temperatura de 118 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta 6 °C y se filtra por succión. El residuo se extrae en 2 l de agua, se filtra por succión y se

ES 2 402 540 T3

lava bien con agua. El residuo se recrystaliza en etanol/agua: ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en forma de cristales; p. f. 225° C; ESI 205 (M+H).

Etapa 3:

Preparación de éster metílico de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico:

5 Una suspensión de 30,0 g (147 mmol) de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se mezcla con 7,83 ml (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 18 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo, se mezcla con agua, se filtra por succión y se lava bien con agua: éster metílico del ácido 3-(5-metil [1,2,4] oxadiazol-3-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; p.f. 81°C; ESI 219 (M+H); HPLC: Rt. = 2.65 min (Método B).

10 Etapa 4:

Preparación de éster metílico de ácido 3-carbamimidoil-benzoico acetato:

15 Una solución de 327 g (1.47 mol) de éster metílico de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 3 l de metanol se mezcla con 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel Raney mojado y se hidrogena por 18 horas a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se extrae en éter ter.-butilmetílico, se calienta hasta ebullición y se filtra por succión. El residuo se seca al vacío: acetato de 3- metoxicarbonilbenzamidinio en forma de cristales incoloros; p. f. 222°C; ESI 179 (M+H); HPLC: Rt. = 1.40 min (Método B).

Etapa 5:

Preparación de éster metílico de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico:

20 A una suspensión de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio y 528 g (1,08 mol) de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilmoniometil]-vinilamino)-metilen)-dimetil-amonio ("precursor de amino-reductona", preparado según C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se añaden gota a gota bajo agitación 2,2 l de una solución recién preparada de metanolato de sodio de 1,5 M. Luego se calienta la mezcla de reacción en un lapso de 40 min hasta 60 °C y se mantiene durante 30 min a esta temperatura. Luego se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con 10 l de diclorometano y se lava tres veces con 5 l de agua por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo: éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales de color beige; p. f. 146° C; ESI 285 (M+H); HPLC: Rt. = 2.03 min (Método B).

Etapa 6:

30 Preparación de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico:

35 Una suspensión de 103.5 g (364 mmol) de éster metílico de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1.3 l de agua se mezcla con 160 ml (2.88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta por 4 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se filtra por succión. El residuo se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico en forma de stales amarillos; p. f. 293-295°C; ESI 217 (M+H); HPLC: Rt. = 3.25 min (Método C).

Etapa 7:

Preparación de éster metílico del ácido 3-(5-Hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico:

40 Una suspensión de 88.0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico en 1.4 l de metanol se mezcla con 32.7 ml (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta durante 2 horas hasta 80 °C. Luego se añaden 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo y al cabo de 2 horas 10 ml (138 mmol) más de cloruro de tionilo. Después de cada adición, se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío: éster metílico del ácido 3- (5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico en forma de cristales amarillos; p.f. 219-223°C, ESI 231 (M+H); HPLC: Rt. = 3.87 min (Método C).

45 Etapa 8:

Preparación de éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico:

Una solución mantenida bajo nitrógeno de 6,1 g (26,5 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-hidroxipirridin-2-il)-benzoico, 10,5 g (39,8 mmol) de trifenilfosfina y 4,76 ml (39,8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF se enfría en baño de hielo y lentamente se vierten gota a gota revolviendo 8,21 ml (39,8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de revolver durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora al vacío. El residuo se divide entre diclorometano y solución saturada acuosa de hidrosulfato de potasio. La fase acuosa se separa, se lleva con lejía de sosa acuosa saturada a un valor pH de 12 y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales incoloros; p.f. 66°C; ESI 316 (M+H); HPLC: 2.18 min (Método B).

Etapa 9:

Preparación de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol:

A una solución mantenida bajo nitrógeno de 12.6 g (40.0 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF se vierten gota a gota revolviendo 200 ml de una solución de 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Después de 1 hora de revolver a temperatura ambiente, se vierten gota a gota 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con diclorometano. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se extrae en una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en forma de cristales incoloros; p.f. 95-97 °C; ESI 288 (M+H); HPLC: Rt. = 2.35 min (Método B).

Etapa 10:

Preparación de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

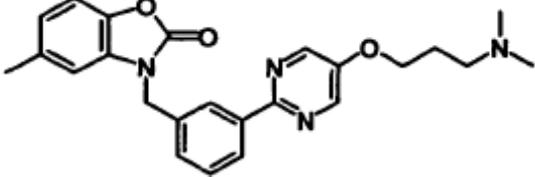
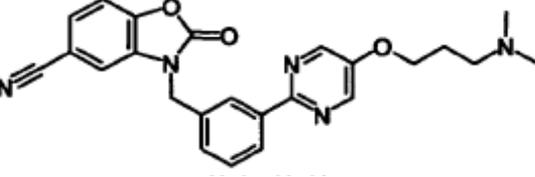
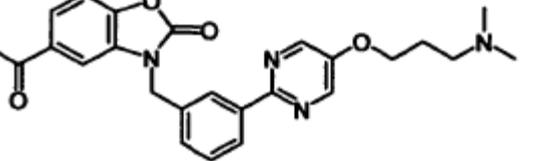
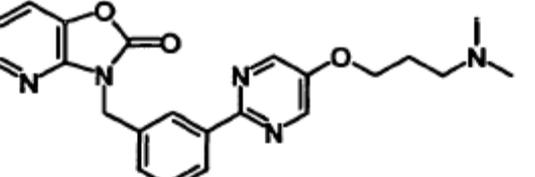
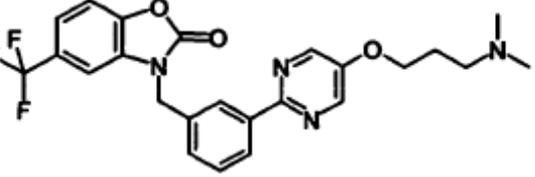
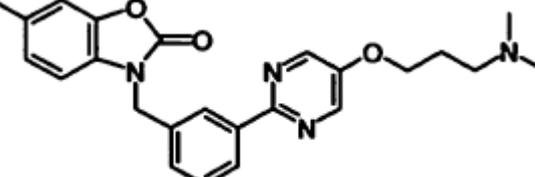
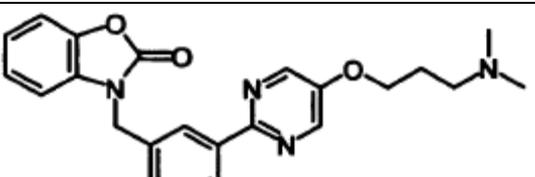
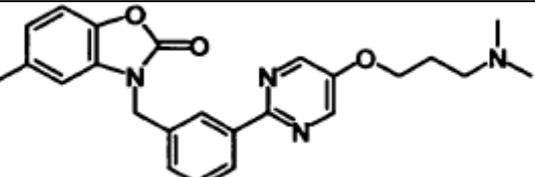
Una solución de 3.03 g (10.45 mmol) de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 40 ml de THF se mezcla con 1,84 g (9,5 mmol) de éster metílico del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico y 4,75 g (14,25 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g). La suspensión se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se enfría en baño de hielo y se adicionan 3,35 g (14,25 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato en porciones. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se añaden nuevamente 4,75 g (14,25 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g) y 3,35 g (14,25 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato y se agita durante 24 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora para dar un residuo y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtienen 947 mg de "A64"; p.f. 125°C, ESI: 463 (M+H); Rt. = 3.07 min (Método C);

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 8.636 (S, 2H), 8.331 (SB, 1H), 8.250 (D, 1 H), 7.806 (M, 2H), 7.514 (M, 3H), 5.251 (S, 2H), 4.217 (T, 2H), 3.829 (S, 3H), 2.370 (T, 2H), 2.153 (S, 6H), 1.895 (T, 2H).

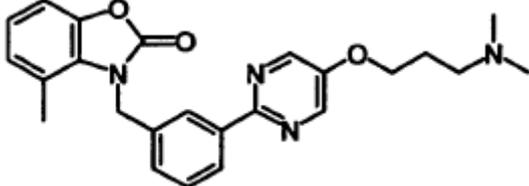
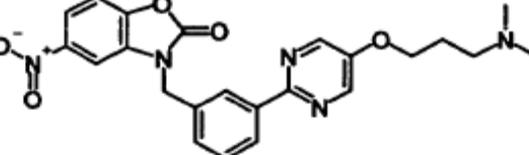
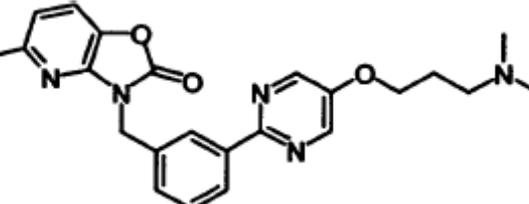
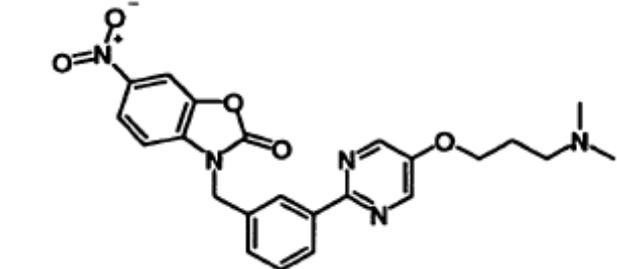
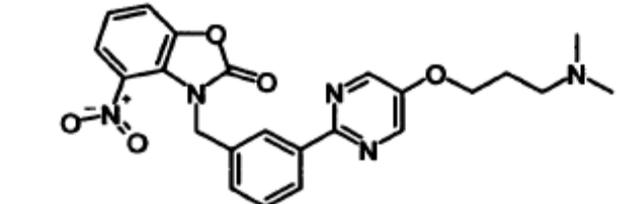
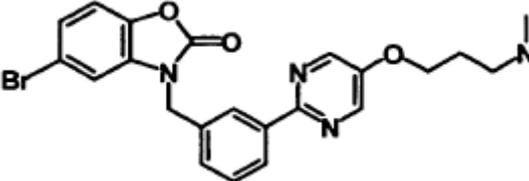
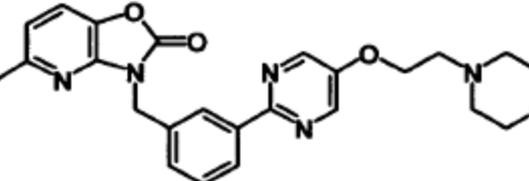
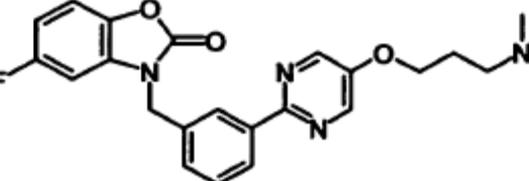
De modo análogo se preparan los siguientes compuestos. En algunos casos, se usa DMF como solvente para una mejor disolución de los productos de partida en la Etapa 10. En algunos casos, los productos crudos se purifican por medio de HPLC preparativa. En algunos casos, los compuestos diana se disuelven en acetona y se precipitan como clorhidrato con HCl 4 N en dioxano.

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

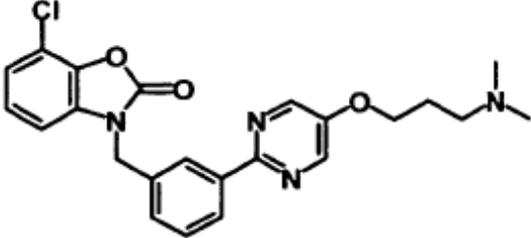
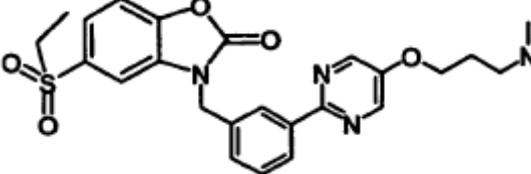
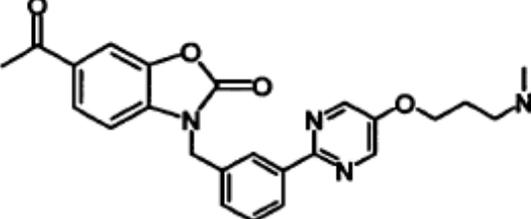
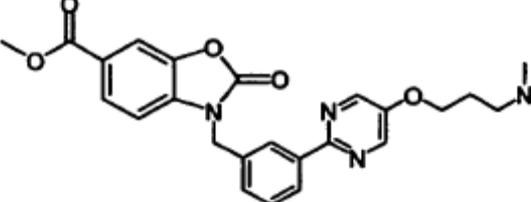
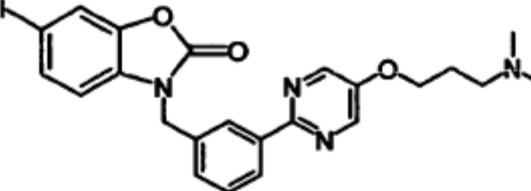
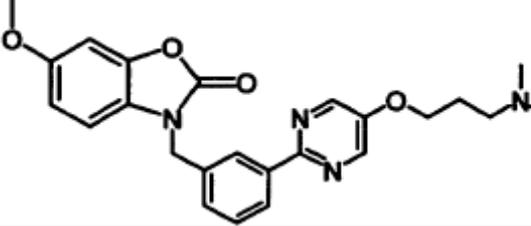
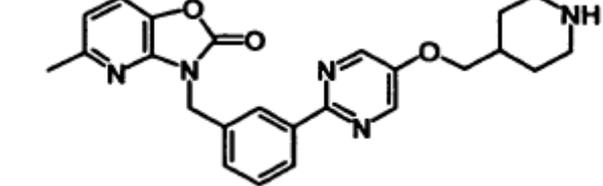
40

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A65"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	419	2.52 (Método B)
"A66"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	430	2.36 (Método B)
"A67"		447	2.33 (Método B)
"A68"		446	2.25 (Método B)
"A69"	 <p style="text-align: center;">Trifluoroacetato</p>	473	2.65 (Método B)
"A70"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	419	2.52 (Método B)
"A71"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	405	2.39 (Método B)
"A72"	 <p style="text-align: center;">Trifluoroacetato</p>	439	2.54 (Método B)

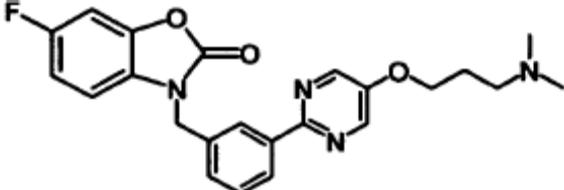
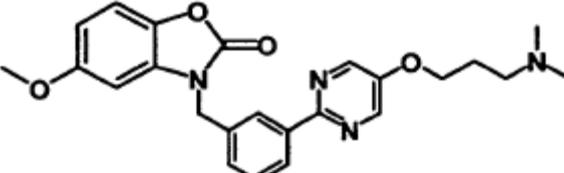
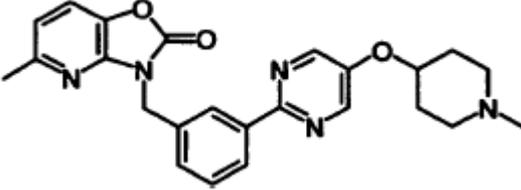
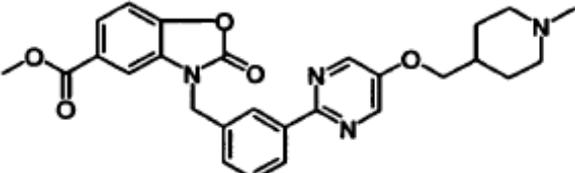
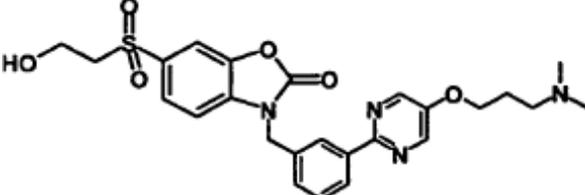
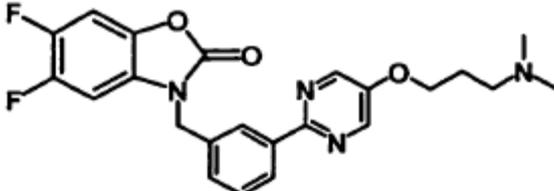
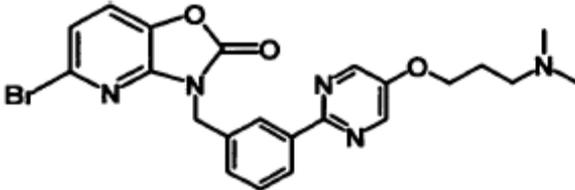
(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A73"		419	2.48 (Método B)
"A74"		450	2.41 (Método B)
"A75"		420	2.36 (Método B)
"A76"	 <p data-bbox="571 1216 719 1238">Trifluoracetato</p>	450	2.43 (Método B)
"A77"	 <p data-bbox="571 1458 719 1480">Trifluoracetato</p>	450	2.43 (Método B)
"A78"		484	2.58 (Método B)
"A79"		448	2.28 (Método B)
"A80"		423	2.43 (Método B)

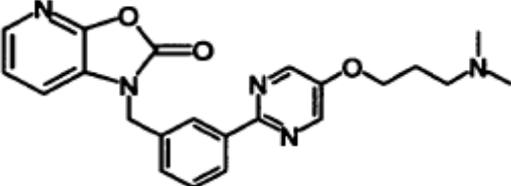
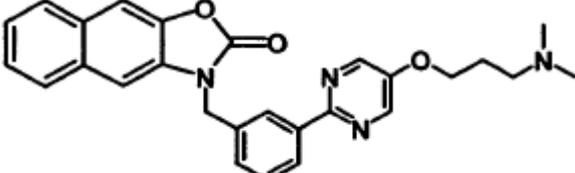
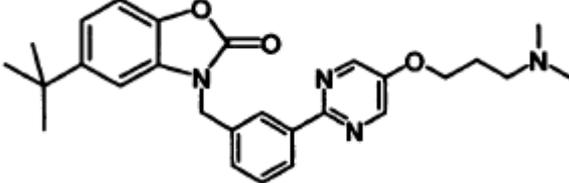
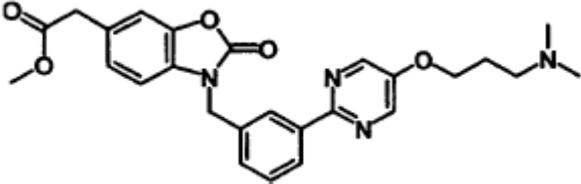
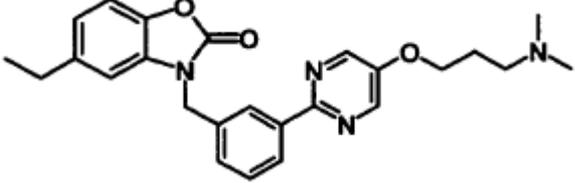
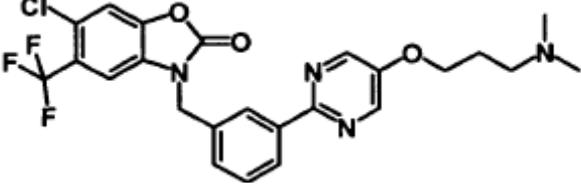
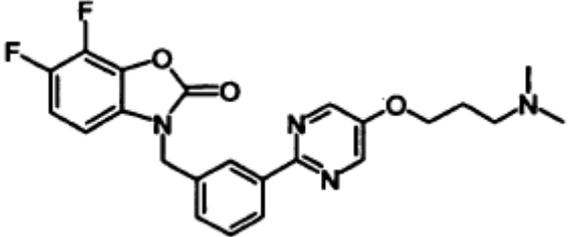
(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A81"		439	2.56 (Método B)
"A82"		497	2.26 (Método B)
"A83"		447	2.31 (Método B)
"A84"		463	2.42 (Método B)
"A85"		530	2.66 (Método B)
"A86"		435	2.39 (Método B)
"A87"	 <p data-bbox="571 1883 719 1906">Trifluoracetato</p>	432	2.41 (M+H)

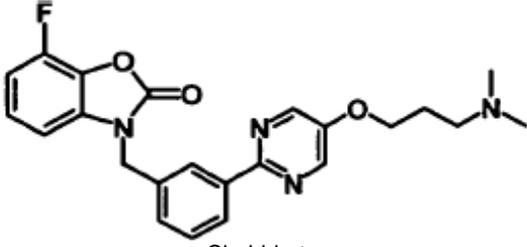
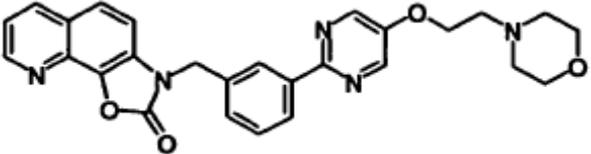
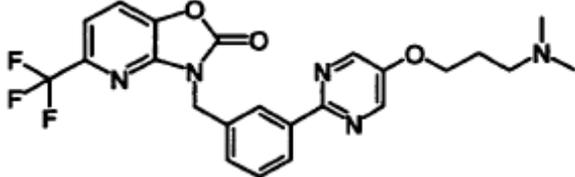
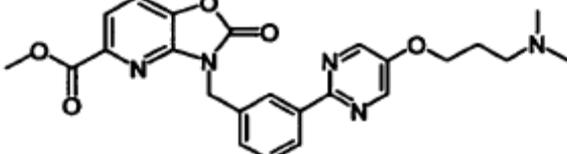
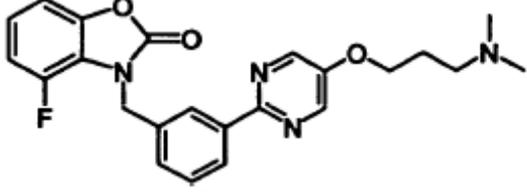
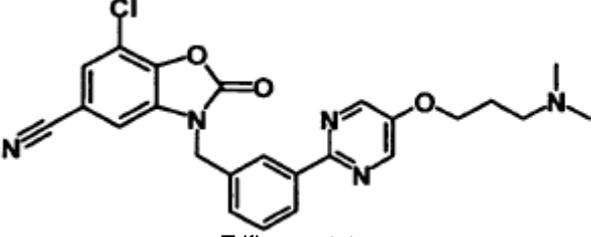
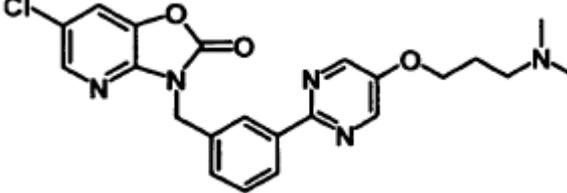
(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A88"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	423	2.43 (Método B)
"A89"		435	2.42 (Método B)
"A90"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetato</p>	432	2.37 (Método B)
"A91"		489	4.27 (Método C)
"A92"		514	2.13 (Método B)
"A93"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	441	2.47 (Método B)
"A94"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetato</p>	484/486	2.57 (Método B)

(continuación)

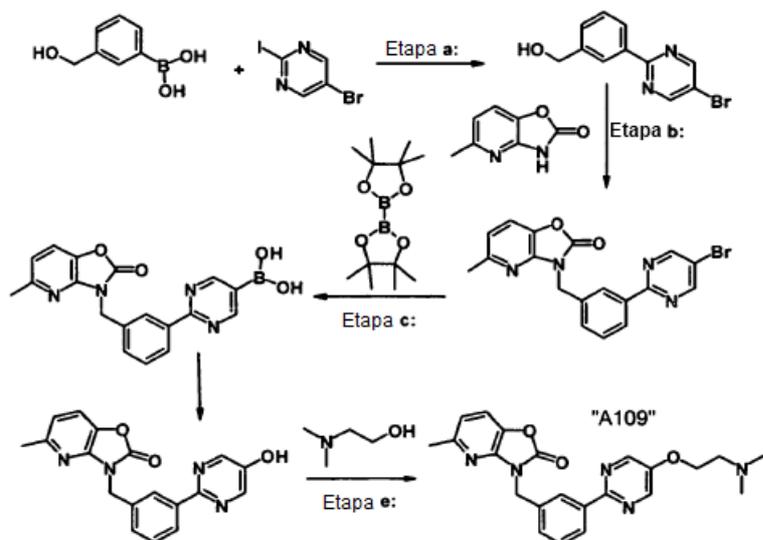
No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A95"	 <p>Trifluoracetato</p>	406	2.17 (Método B)
"A96"		455	2.73 (Método B)
"A97"	 <p>Trifluoracetato</p>	461	2.86 (Método B)
"A98"	 <p>Trifluoracetato</p>	477	2.43 (Método B)
"A99"		433	2.68 (Método B)
"A100"	 <p>Trifluoracetato</p>	507	2.84 (Método B)
"A101"	 <p>Clorhidrato</p>	441	2.60 (Método B)

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. en min
"A102"	 Clorhidrato	423	2.52 (Método B)
"A103"		484	2.07 (Método B)
"A104"		474	
"A105"		464	
"A106"	 Trifluoroacetato	423	2.49 (Método B)
"A107"	 Trifluoroacetato	464	2.59 (Método B)
"A108"		440	

Ejemplo 11

- 5 La preparación de 3-(3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A109") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a:

Preparación de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol:

5 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 6.11 g (21.5 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina, 3.91 g (25.7 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenoborónico y 9.11 g (42.9 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico en 120 ml de dioxano y 14 ml de agua se mezclan con 750 mg (0,65 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y se agitan durante 18 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se combina con éter ter.-butilmetílico y agua y se filtra sobre diatomita (tierras de diatomeas). La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: Producto: 2.49 g; p.f. 114-117°C; ESI: 265, 267 (M+H); HPLC: Rt. = 2.51 min (Método B).

Etapa b:

Preparación de 3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:

15 283 mg (1.87 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona, 500 mg (1.87 mmol) de éster 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propílico de ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico y 943 mg (2.83 mmol) de trifenilfosfina unida a un polímero (3mmol/g) se suspenden en 15 ml de DMF y se agita por 30 min. Luego se añaden 665 mg (2,83 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se lava con THF y el filtrado se evapora. El producto crudo se purifica por medio de HPLC preparativa; ESI: 399 (M+H); Rt. = 3.12 min (Método B);

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 9.08 (2H, s); 8.40 (1 H, b); 8.29 (1 H, m); 7.65 (1H, d); 7.51-7.60 (2H, m); 7.05 (1 H, d); 5.11 (2H, s); 2.46 (3H, s).

Etapa c:

Preparación de ácido 2-(3-((5-metil-2-oxoxazolo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)fenil)pirimidin-5-il-5-borónico:

25 Una suspensión de 500 mg (1.13 mmol) de 3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona en 25 ml de DMF se mezclan con 374 mg (1.47 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 334 mg (3.40 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta 70 °C. Después de agitar durante 15 minutos a esta temperatura, se añaden 82 mg (0,12 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 70 °C bajo nitrógeno. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añade la mezcla de reacción a agua helada y se agita durante 30 min. El sólido formado se filtra por succión y se seca al vacío. El producto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación, ESI: 363 (M+H); Rt. = 2.45 min (Método B).

30 Etapa d:

Preparación de 3-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:

5 A 500 mg (1,40 mmol) de ácido 2- (3-((5-metil-2-oxoxazolo[4,5-b]piridin-3(2H-il)metil)fenil)pirimidin-5-il-5-borónico en 10 ml de THF y 10 ml de agua se añaden bajo enfriamiento con hielo 419 mg (4,2 mmol) de perborato de sodio y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre diatomita por succión. El filtrado se extrae varias veces con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar un residuo. El producto crudo se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; ESI: 335 (M+H); Rt. = 2.71 min (Método B).

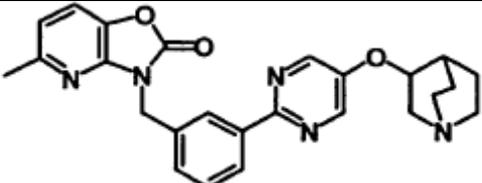
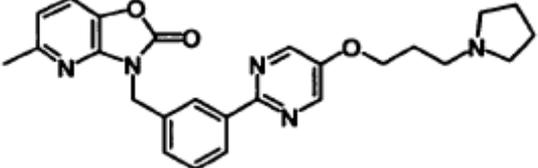
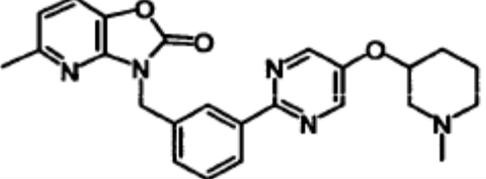
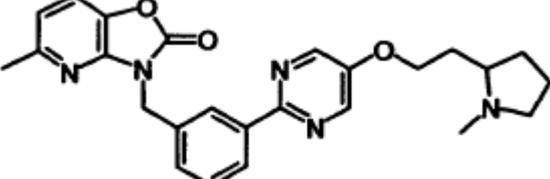
Etapa e:

Preparación de 3-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:

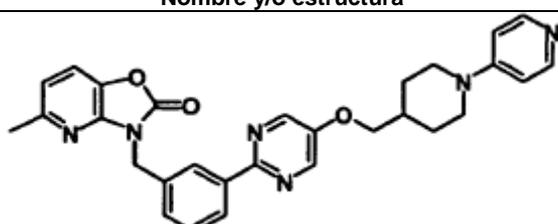
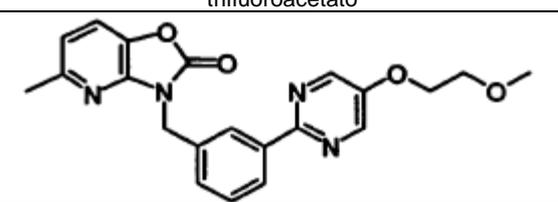
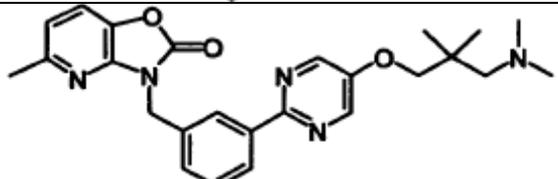
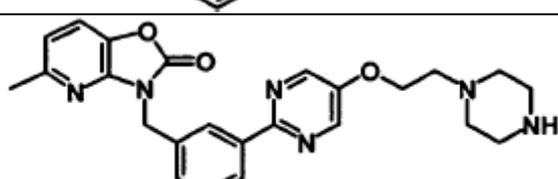
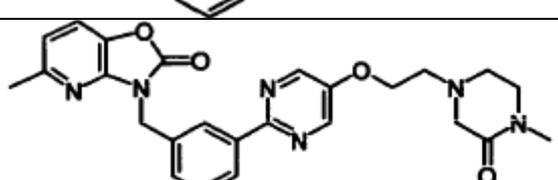
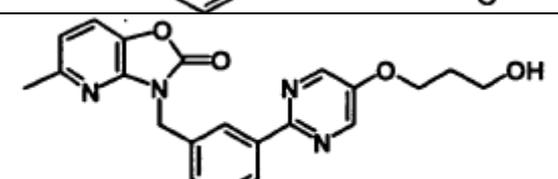
10 A una suspensión de 67 mg (0,2 mmol) de 3-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona en 3 ml de DMF se añaden sucesivamente 100 mg (0,3 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (3 mmol/g) y 30 μ l (0,3 mmol) de 2-dimetilaminoetanol. Luego se agregan 69 mg (0,30 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añaden otros 100 mg (0,3 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (3 mmol/g) y 69 mg (0,30 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Luego se agregan otros 100 mg (0,3 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (3 mmol/g), 69 mg (0,30 mmol) de di-ter.butilazodicarboxilato y 30 μ l (0,3 mmol) de 2-dimetilaminoetanol y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora al vacío y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice. Se obtiene "A109". El producto crudo se purifica por medio de HPLC preparativa; ESI: 406; HPLC: Rt. = 2.31 min (Método B);

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 8.69 (2H, b), 8.34 (1 H, b), 8.23-8.27 (1 H, m); 7.65 (1H, d); 7.48-7.52 (2H, m); 7.05 (1H, d); 5.102 (2H, s); 4.56 (2H, t); 2.89 (6H, b), 2.51 (superpuesto 2H, b); 2.49 (3H, s).

De modo análogo se preparan los siguientes compuestos. En algunos casos, los compuestos diana se disuelven en acetona y se precipitan como clorhidrato con HCl 4 N en dioxano.

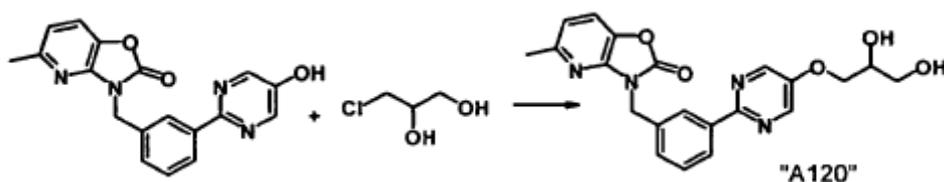
No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A110"		444	2.45 (Método B)
"A111"		446	2.45 (Método B)
"A112"		431	2.37 (Método B)
"A113"		446	2.44 (Método B)

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A114"	 trifluoroacetato	509	2.68 (Método B)
"A115"		393	
"A116"		448	
"A117"		447	
"A118"		475	
"A119"		393	

Ejemplo 12

- 5 La preparación de 3-{3-[5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A120") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

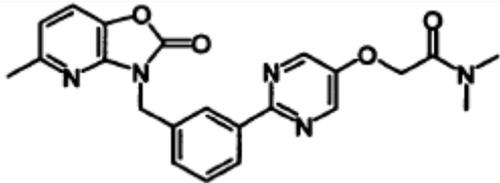
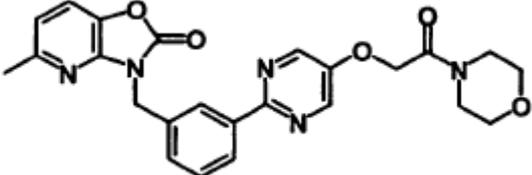
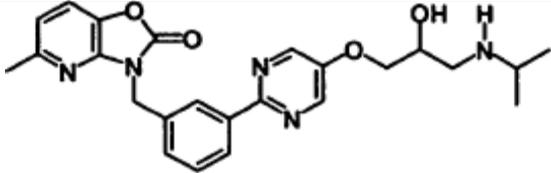
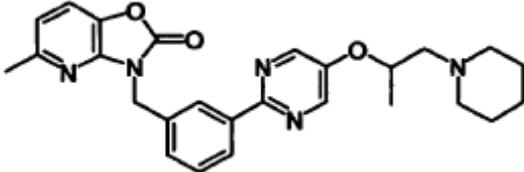


- 10 67 mg (0.2 mmol) de 3-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona se adicionan a 3 ml de acetona con 37 mg (0.34 mmol) de 3-cloro-1,2-propandiol y 156 mg (0.48 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente y luego se filtra, el residuo se lava con acetona y

el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa; ESI: 409, HPLC: Rt. = 2.50 min (Método B).

De modo análogo se preparan los siguientes compuestos. En algunos casos, se purifican los productos crudos por medio de cromatografía en columna en gel de sílice. En algunos casos, los compuestos diana se disuelven en acetona y se precipitan como clorhidrato con HCl 4 N en dioxano.

5

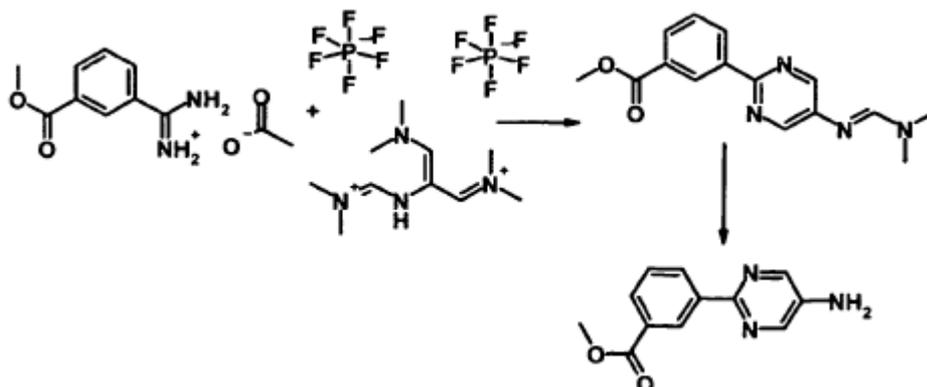
No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A121"		420	
"A122"		462	
"A123"		450	
"A124"		460	

Ejemplo 13

Preparación de 5-metil-3-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A125")

13.1 Preparación de éster metílico del ácido 3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-benzoico

10



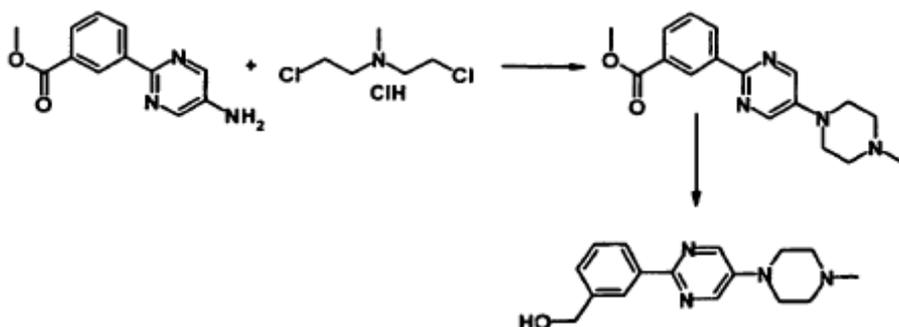
65.4 g (274 mmol) de éster metílico del ácido 3-carbamimidoil-benzoico se suspenden en 800 ml de metanol y se mezcla con 134 g (274 mmol) de precursor de amino-reductona. A esta suspensión se vierten gota a gota 102 ml (548 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol. Se produce una solución. Se agita durante 1 hora a 60 °C de temperatura interna. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se vierten gota a gota otros 20

15

ml de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol y se agita durante 1 hora a 60 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado producido se filtra por succión, el residuo se suspende en 1 l de agua y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. El precipitado se filtra por succión y se seca en una cabina de secado al vacío a 80 °C; rendimiento: 68,5 g; HPLC: Rt. = 2,03 min (Método B); LCMS: 285 (M+H).

- 5 10.2 g (35.9 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico se suspenden en 1 l de metanol. Bajo ligera agitación (aproximadamente 5-10 °C), se vierten gota a gota 5,3 ml (107,3 mmol) de ácido sulfúrico fumante (atención, fuerte reacción exotérmica). Una vez terminada la adición, se agita primero durante 30 min a temperatura ambiente y luego a temperatura del baño de aceite de 88°. La reacción se sigue por medio de HPLC. Al cabo de 20 h, se retira la solución transparente de color amarillo oscuro para formar un residuo. El residuo se disuelve en 600 ml de acetato de etilo y se lava con 2 x 150 ml de NaOH 1 N y 2 x HCl 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora; Rendimiento: 3g; HPLC: Rt. = 2.17 min (Método B); LC-MS: 300 (M+H).

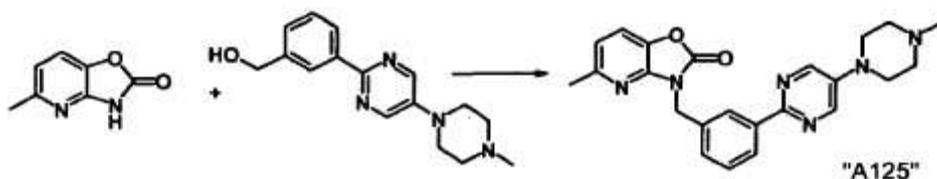
13.2 Preparación de {3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol:



- 15 2.5 g (10.9 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico se disuelven en 10 ml de NMP, se mezclan con 2,59 g (18,5 mmol) de carbonato de potasio y 3,6 g (18,5 mmol) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-etilamina. La suspensión se agita bajo una atmósfera de argón durante 15 h a 120 °C. Luego se agita durante otras 12 h a 140 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se incorpora, agitando, a 150 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra sobre diatomita por succión y se descarta. El filtrado se ajusta un pH 14 con NaOH al 32%. La solución ligeramente turbia se extrae 2 x con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar un residuo y se secan al vacío. El producto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; Rendimiento: 860 mg; HPLC: Rt. = 2.11 min (Método B); ESI: 313 (M+H).

- 25 860 mg (2.75 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico se disuelven en 16 ml de THF y a temperatura ambiente se adicionan gota a gota 13.8 ml (13.8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio de 1 M en THF y la mezcla de reacción se revuelve por 1 h a temperatura ambiente. Se adicionan gota a gota 13.8 ml (13.8 mmol) más de hidruro de diisobutilaluminio de 1 M en THF y la mezcla de reacción se revuelve por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina bajo enfriamiento con hielo con 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla en forma de gel se mezcla con diclorometano, se agita durante 30 min y se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Rendimiento: 300 mg, sólido amarillo. El producto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; HPLC: 1.68 min (Método B); ESI: 285 (M+H).

13.3 Preparación de 5-metil-3-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:



- 35 67 mg (0.44 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y 125 mg (0.44 mmol) de {3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol se suspenden con 222 mg (0.67 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero

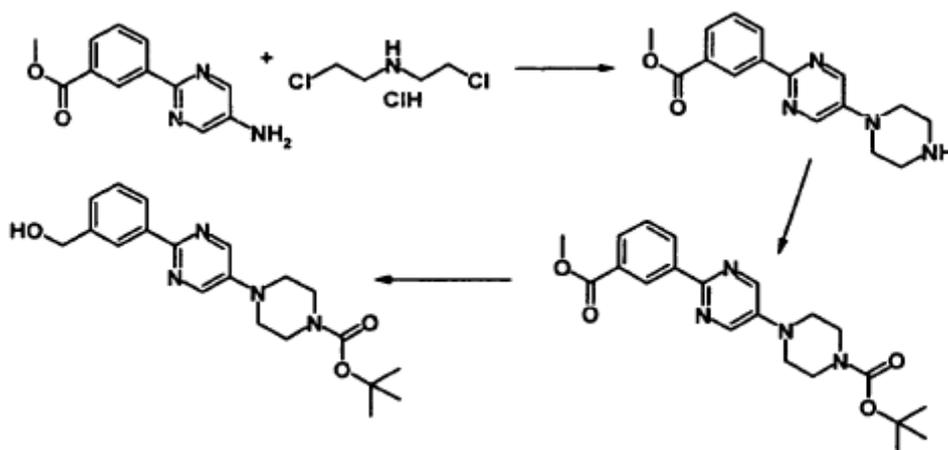
(aproximadamente 3 mmol de trifetilfosfina por g) en 5 ml de DMF y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 156 mg (0,67 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se evapora y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice. Se obtienen 67 mg de "A125"; HPLC: Rt. = 2.26 min (Método B); ESI: 418 (M+H);

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 8.58 (2H, s); 8.30 (1H, s); 8.21 (1 H, d); 7.65 (1 H, d); 7.42-7.49 (2H, m); 7.06 (1 H, d); 5.09 (2H, s); 2,48-2.52 (superpuesto 8H, m); 2.47 (3H, s); 2.25 (3H, s).

Ejemplo 14

Preparación de 5-metil-3-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A126")

10 14.1 Preparación de éster ter.-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico:

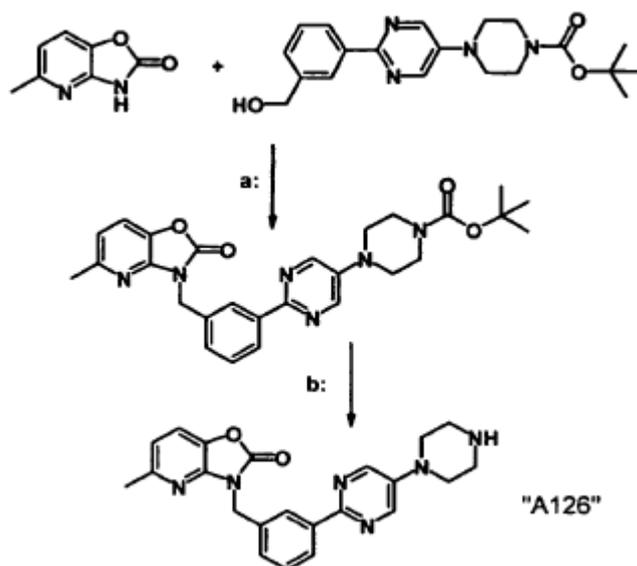


Se disuelven 3,2 g (13,95 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico en 80 ml de NMP y se mezclan con 4,73 g (25,96 mmol) de cloruro de bis(2-cloroetil)- amonio y 3,13 g (23,73 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agita bajo una atmósfera de argón durante 7 días a 130 °C. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se incorpora agitando en 1 l de éter dietílico. En este caso, se produce un residuo oleoso. La fase orgánica se separa y se descarta. El residuo se mezcla con 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se vuelve a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se sigue haciendo reaccionar sin ulterior elaboración; Rendimiento: 2.4 g; HPLC: Rt. = 2.07 min (Método B); ESI: 299 (M+H).

Se disuelven 2,4 g (5,4 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-benzoico en 15 ml de DMF, se mezclan con 2,98 g (21,6 mmol) de carbonato de potasio y 1,5 ml (7,0 mmol) de di-ter.-butildicarbonato y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se extrae en 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa y se lava con 50 ml de HCl de 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación; rendimiento: 1.1 g; HPLC: 3.18 min (Método B); ESI: 399 (M+H).

Se disuelven 862 mg (2,16 mmol) de éster ter.-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico en 15 ml de THF y se mezclan a temperatura ambiente con 10,8 ml (10,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio de 1 M en THF. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con enfriamiento con hielo con 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla en forma de gel se combina con 30 ml de diclorometano y 5 ml de metanol, se agita durante 10 min y se filtra sobre diatomita por succión. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano, se filtra y el filtrado se evapora. El producto se sigue haciendo reaccionar sin más purificación; rendimiento: 677 mg de éster ter.-butílico de ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico; HPLC: 2.66 min (Método B); ESI: 371 (M+H).

14.2



Preparación de 5-metil-3-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:

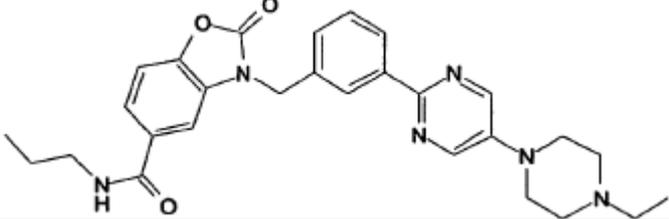
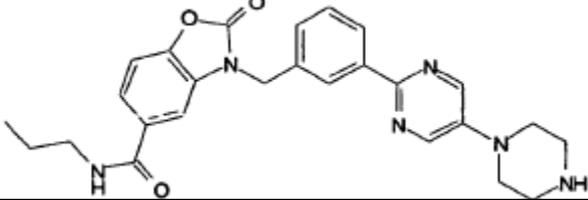
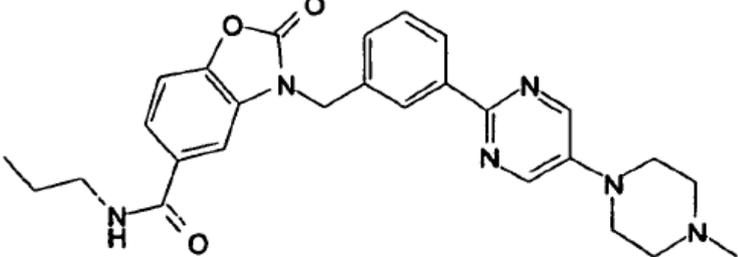
Etapa a:

- 5 67 mg (0.44 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y 163 mg (0.44 mmol) de éster ter.-butílico de ácido 4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico se suspenden con 222 mg (0.67 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (ca. 3 mmol de trifenilfosfina por g) en 5 ml DMF y se agita por 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 156 mg (0.67 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita por 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, se evapora el residuo y se purifica el residuo por medio de cromatografía de columna en gel de sílice. Producto: 80 mg; HPLC: Rt. = 3.10 min (Método B); ESI: 503 (M+H), 403 (M-Boc+H).

Etapa b:

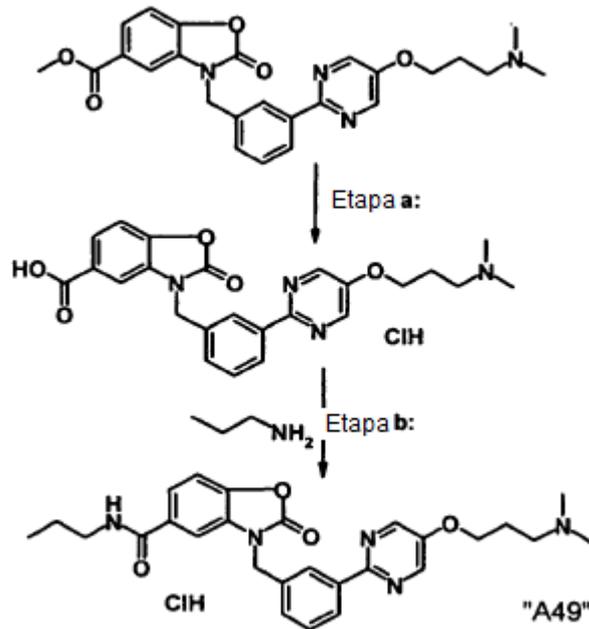
- 15 Se mezclan 80 mg (0,16 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-{2-[3-(5-metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-piperazin-1-carboxílico en 6 ml de acetonitrilo y se mezclan con 6 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se extrae en agua y acetato de etilo, la fase acuosa se lleva con NaOH a pH 12 y se extrae con acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se purifican por medio de cromatografía en columna. Rendimiento: 44 mg de "A126"; HPLC: Rt. = 2.23 min (Método B); ESI: 403 (M+H).

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

No.	Nombre y/o estructura	LCMS-Retentions zeit [min] /LCMS-Masa [M+H] ⁺ / F. [°C]
"A46"		
"A47"		
"A48"		

Ejemplo 15

5 La preparación de clorhidrato de propilamida de ácido 3-(3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico ("A49") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a:

Preparación de clorhidrato de ácido 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico:

5 886 mg (1.92 mmol) de ácido 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico se suspenden en 18 ml de agua y se mezclan con 18 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se revuelve por 2 h a 130°C. La mezcla de reacción se concentra hasta producir el residuo, se seca al vacío y se sigue haciendo reaccionar sin purificar más: Producto: 1.0 g. El producto se presenta en forma de clorhidrato.

ESI: 449 (M+H), Rt. = 2.77 min (Método C).

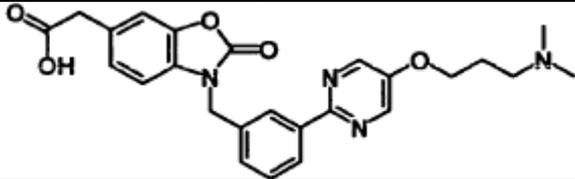
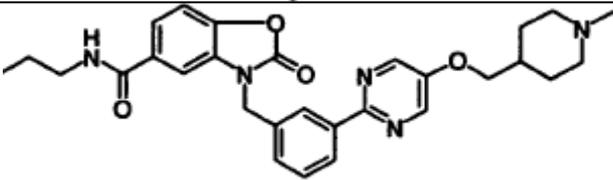
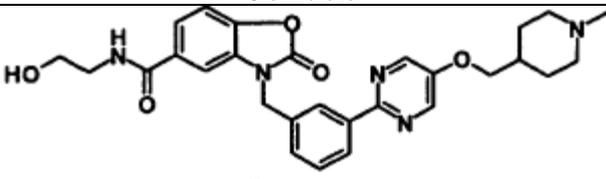
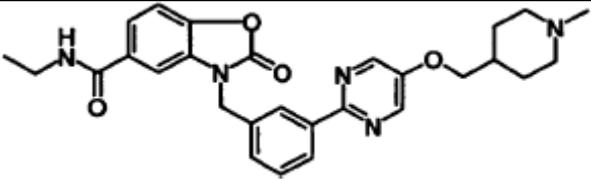
Etapas b:

10 Preparación de propilamida de ácido 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico clorhidrato:

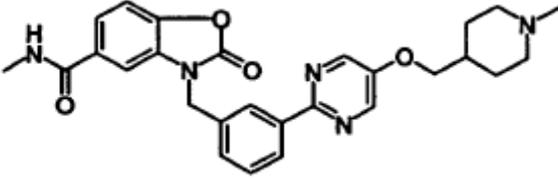
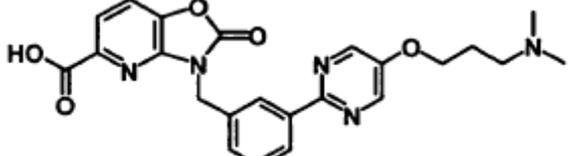
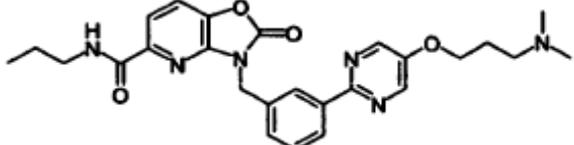
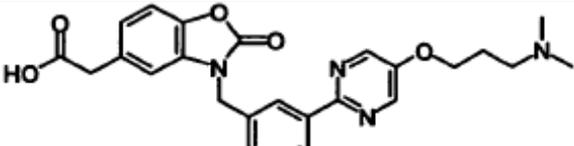
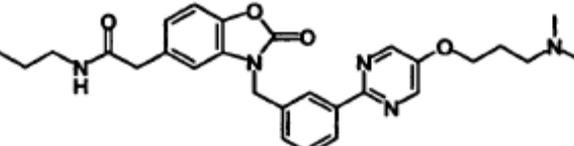
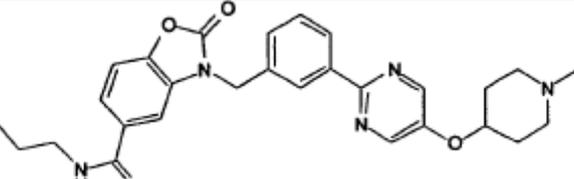
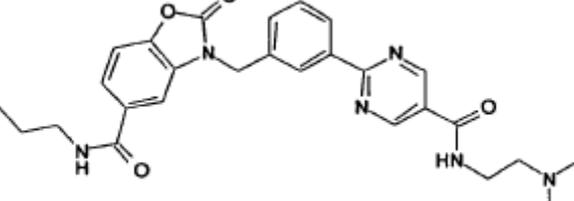
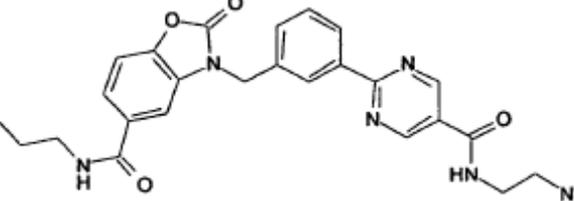
15 Se disuelven 485 mg (1 mmol) de clorhidrato de ácido 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxílico en 4 ml de DMF y se mezclan con 387 mg (2 mmol) de EDCI, 139 mg (1 mmol) de HOBt y 516 µL (5 mmol) de N-metilmorfolina. Luego se añaden 71 mg (1,2 mmol) de propilamina y la solución de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se adiciona la mezcla de reacción a agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora para dar un residuo y se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice. El producto se extrae en metanol, se mezcla con HCl etérico y se concentra para dar un residuo. Se obtienen 349 mg de "A49" clorhidrato; ESI 490 (M+H); HPLC: Rt.= 2,67 min (Método C);

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 8.658 (S, 2H), 8.487 (SB, 1H), 8.320 (S, 1 H), 8.260 (M, 1H), 7.746 (D, 1 H), 7.701 (DD, 1 H), 7.520 (D, 2H), 7.465 (D, 1 H), 5.197 (S, 2H), 4.309 (T, 2H), 3.210 (M, 4H), 2.782 (D, 6H), 2.211 (M, 2H), 1.517 (M, 2H), 0.867 (T, 3H).

De modo análogo se preparan los siguientes compuestos. En algunos casos, los productos crudos se purifican por medio de HPLC preparativa.

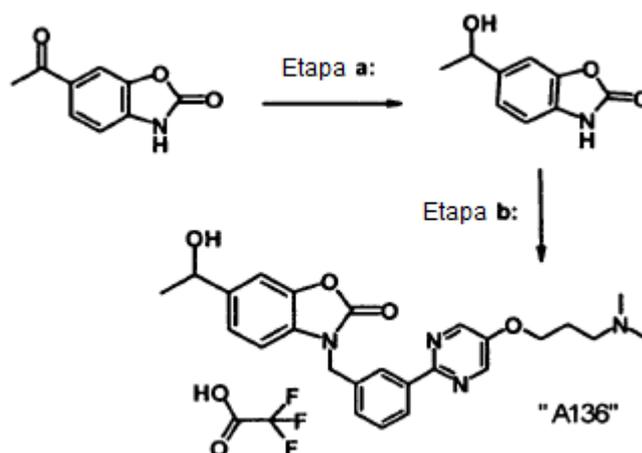
No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A127"		463	2.21 (método B)
"A128"	 Clorhidrato	516	4.05 (método C)
"A129"	 Clorhidrato	518	3.63 (método C)
"A130"	 Clorhidrato	502	3.89 (método C)

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A131"	 <p style="text-align: center;">Clorhidrato</p>	489	3.81 (método C)
"A132"		450	
"A133"		491	
"A134"		463	
"A135"		504	
"A50"			
"A51"			
"A52"			

Ejemplo 16

- 5 La preparación de 3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-hidroxi-etil)-3H-benzooxazol-2-ona ("A136") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a:

Preparación de 6-(1-hidroxi-etil)-3H-benzoxazol-2-ona:

- 5 2.5 g (14.1 mmol) de 6-acetil-3H-benzoxazol-2-ona se disuelven en 150 ml de metanol, se revuelven con 2.5 g de paladio sobre carbón activado (5%) y en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. El catalizador se filtra por succión y se lava con metanol. El filtrado se concentra para dar el residuo y se seca al vacío.

Etapa b:

Preparación de 3-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fencil]-6-(1-hidroxi-etil)-3H-benzoxazol-2-ona:

- 10 Una solución de 150 mg (0.52 mmol) {3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fencil}-metanol en 6 ml de THF se mezcla con 94 mg (0.52 mmol) de 6-(1-hidroxi-etil)-3H-benzoxazol-2-ona y 261 mg (0.78 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g). La suspensión se agita por 30 min a temperatura ambiente. A la suspensión se
- 15 adicionan 212 mg (0.90 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. Al cabo de 24 h de agitar a temperatura ambiente se adicionan una vez más 261 mg (0.78 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (3mmol/g) y 212 mg (0.90 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato y se agita por 24 h más a temperatura ambiente geschüttelt. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora hasta el residuo y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 33 mg "A136" de trifluoroacetato; ESI: 449 (M+H); Rt. = 2.20 min (Método B);

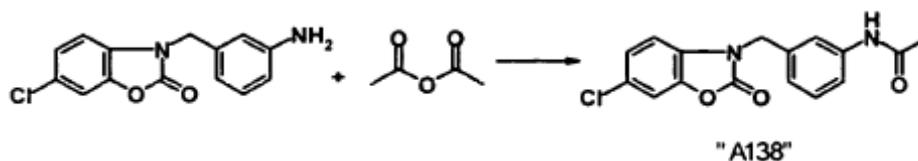
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ en ppm): 9.42 (1H, b); 8.65 (2H, s); 8.30 (1H, b); 8.26 (1H, m); 7.48-7.53 (2H, m); 7.33 (1H, s); 7.15 (2H, d); 5.17 (1H, b), 5.13 (2H, s); 4.72 (1 H, m); 4.27 (2H, t); 3.26 (2H, t); 2.83 (6H, s); 2.15 (2H, m), 1.30 (3H, d).

- 20 De modo análogo se prepara el siguiente compuesto

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A137"	<p>Trifluoroacetato</p>	449	2.25 (método B)

Ejemplo 17

La preparación de N-[3-(6-Cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fencil]-acetamid ("A138") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

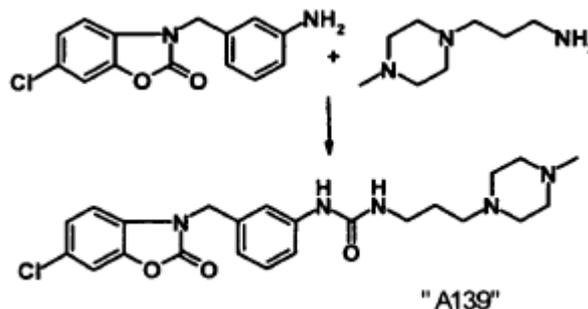


5 Se disuelven 300 mg (1,09 mmol) de 3-(3-aminobencil)-6-cloro-3H-benzoxazol-2-ona en 3 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 134 μ l (1,42 mmol) de anhídrido de ácido acético y 303 μ l (2,18 mmol) de trietilamina y se deja reposar durante 2 h a temperatura ambiente, con lo cual se forma un precipitado. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado se filtra por succión y se lava con agua. El residuo se tritura con éter, se filtra por succión y se seca. Se obtienen 272 mg de "A138"; p.f. 209-210 °C; ESI: 317 (M+H); HPLC: Rt. = 4,43 min (Método C);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ en ppm): 9.920 (SB, 1H), 7.573 (M, 2H), 7.483 (SB, 1 H), 7.272 (M, 2H), 7.173 (D, 1 H), 7.051 (D, 1 H), 5.015 (S, 2H), 2.001 (S, 3H).

Ejemplo 18

10 La preparación de 1-[3-(6-cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea ("A139") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



15 300 mg (1.09 mmol) de 3-(3-aminobencil)-6-cloro-3H-benzoxazol-2-ona se disuelven en 6 ml de acetonitrilo, se mezclan con 227 mg (1.09 mmol) de 4-nitrofenilcloroformiato y 88 ml (1.09 mmol) de piridina y se revuelven por 40 minutos a temperatura ambiente. Enseguida se añaden 381 mg (2.73 mmol) de carbonato de potasio y 174 ml (1.64 mmol) de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina y se revuelve por 24 h a 70°C. La mezcla de reacción se vierte a 50 ml de agua, se extrae con 3 x 100 ml de diclorometano, las fases unidas de diclorometano se secan sobre sulfato de sodio, se concentran hasta producir residuo. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice. El producto se disuelve en metanol, se mezcla con ácido clorhídrico y se concentra hasta el residuo. La sal se cristaliza de metanol/éter, se filtra mediante succión y se seca.

20

Se obtienen 256 mg de "A139" diclorhidrato; p.f. 246°C; ESI: 458 (M+H); HPLC: Rt. = 2,80 min (Método C);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ en ppm): 8.868 (SB, 1H), 7.594 (D, 1H), 7.361 (M, 2H), 7.265 (M, 1 H), 7.188 (M, 2H), 6.906 (D, 1H), 6.499 (SB, 1 H), 4.981 (S, 2H), 3.888 - 3.218 (M, 6H), 3.153 (D, 4H), 2.821 (SB, 3H), 1.857 (SB, 2H).

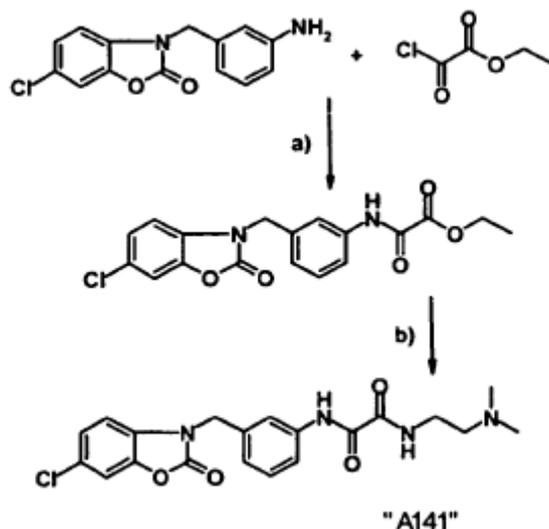
De modo análogo se prepara el siguiente compuesto

No.	Nombre y/o estructura	ESI (M+H)	Rt. in min
"A140"	<p style="text-align: center;">Trifluoroacetato</p>	403	2.91 (método C) p.f. 182 °C

25

Ejemplo 19

La preparación de N-[3-(6-Cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-N'-(2-dimetilamino-etil)-oxalamida ("A141") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a:

Preparación de éster etílico de ácido N-[3-(6-cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-oxalámico:

- 5 Se suspenden 300 mg (1,09 mmol) de 3-(3-aminobencil)-6-cloro-3H-benzoxazol-2-ona en 3 ml de diclorometano y 115 μ l (1,42 mmol) de piridina. Luego se añaden 124 μ l (1,09 mmol) de etilcloroformilformiato y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se forma una solución transparente. Se diluye con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico de 1 N y luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se retira para formar un residuo. El producto se sigue haciendo reaccionar directamente sin más purificación; producto: 408 mg; ESI: 375 (M+H); HPLC: 4.32 min (Método C).

10 Etapa b:

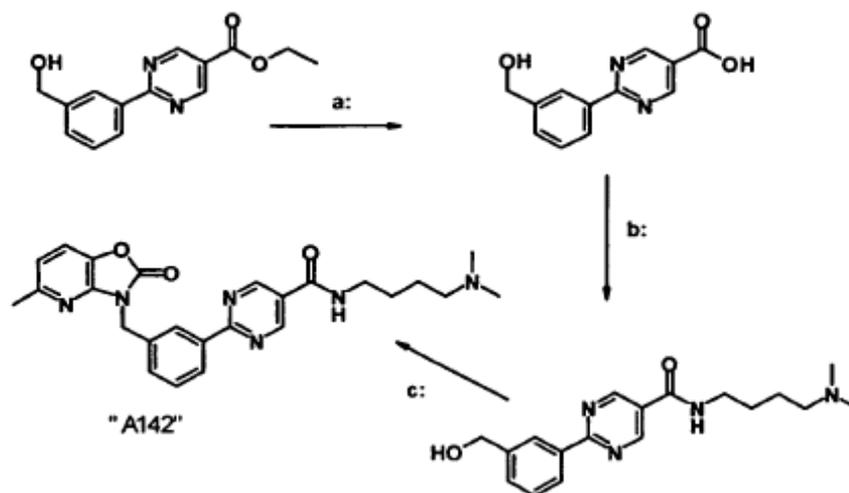
Preparación de N-[3-(6-cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-N'-(2-dimetilamino-etil)-oxalamida:

- 15 Se suspenden 408 mg (1,09 mmol) de éster etílico del ácido N-[3-(6-cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)fenil]oxalámico en 20 ml de etanol, se mezclan con 133 μ l (1,20 mmol) de N,N-dimetiletilendiamina y se agitan durante 48 h a temperatura ambiente. El precipitado se filtra por succión, se lava con etanol y luego con éter y se seca. El producto crudo se suspende en metanol, se mezcla con ácido clorhídrico etérico y se forma en breve plazo una solución casi transparente en la que se vuelve a recrystallizar de inmediato la sal. El precipitado se filtra por succión, se lava con un poco de metanol y luego con éter y se seca. Se obtienen 292 mg de "A141" Clorhidrato; p.f. 273 °C; ESI 417 (M+H); HPLC: Rt. = 3.09 min (Método C);

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ en ppm): 10.667 (S, 1 H), 9.990 (SB, 1 H), 7.797 (M, 2H), 7.617 D, 1 H), 7.373 (T, 1 H), 7.266 (M, 1 H), 7.196 (M, 2H), 5.061 (S, 2H), 3.557 (M, 2H), 3.233 (T, 2H), 2.798 (S, 6H).

Ejemplo 20

La preparación de (4-dimetilamino-butyl)-amida de ácido 2-[3-(5-metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico ("A142") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a:

1 g (3.88 mmol) de éster etílico de ácido 2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidine-5-carboxílico se disuelven en 40 ml de THF y 4 ml de agua y se mezcla con 372 mg (15.5 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 4 h. Luego se destila el THF, la solución se lleva con HCl de 1 N a pH 5 y el sólido se filtra por succión, se seca al vacío y sin más purificación se sigue haciendo reaccionar directamente.
 ESI: 231 (M+H); Rt. = 1.98 min (Método B).

Etapa b:

Se disuelven 1.4 g (6.08 mmol) de ácido 2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidine-5-carboxílico en 8 ml de THF y 2 ml DMF y se mezclan con 1.36 ml (12.2 mmol) de 4-metilmorfolina, 1.77 g (9.12 mmol) de EDCI y 1.10 g (7.91 mmol) de HOBt. Se adicionan 919 mg (7.91 mmol) de N,N-dimetilaminobutilamina y la mezcla de reacción se revuelve por 18 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se evapora, el residuo se extrae en acetato de etilo y se lava con NaOH de 1 N y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.
 ESI: 329; HPLC: Rt. = 1.81 min (Método B).

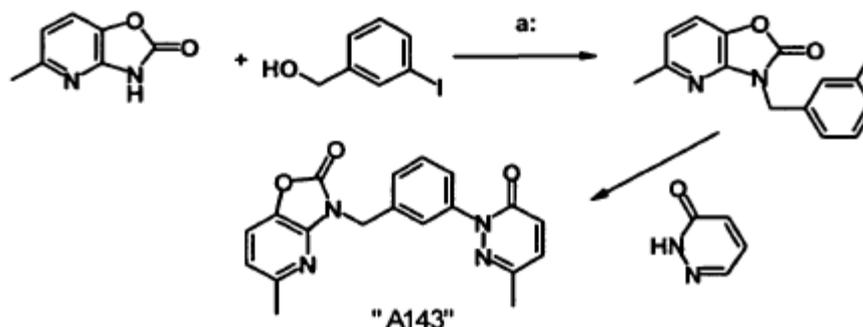
Etapa c:

Reacción de los reactantes en una reacción de Mitsunobu tal como se ha descrito con anterioridad. Se obtienen "A142"; ESI: 461 (M+H); Rt. = 2.32 min (Método B);

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ en ppm): 9.24 (2H, s); 8.81 (1H, t); 8.51 (1H, s); 8.38 (1 H, d); 7.66 (1H, d); 7.54-7.61 (2H, m); 7.06 (1 H, d); 5.14 (2H, s); 2.51 (superpuesto, 6H, b); 2.48 (3H, s); 2.23 (2H, t); 1.57 (2H, m); 1.47 (2H, m).

Ejemplo 21

La preparación de 5-metil-3-[3-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-bencil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A143") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



Etapa a:

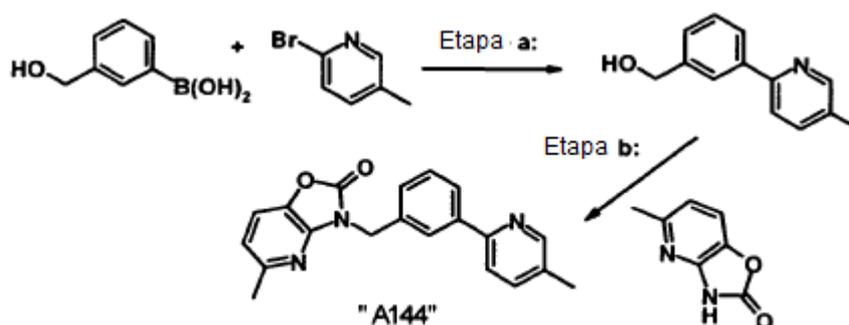
Reacción de la 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona con (3-yodo-fenil)-metanol en condiciones de Mitsunobu proporciona 3-(3-yodo-bencil)-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona; ESI: 367 (M+H).

Etapa b:

- 5 Una solución de 184 mg (0.50 mmol) de 3-(3-yodo-bencil)-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y 55.1 mg (0.5 mmol) de 6-metilpiridazin-3(2H)-ona en 2 ml DMF se mezcla con 14.3 mg (0.08 mmol) de yoduro de cobre (I), 76 mg (0.55 mmol) de carbonato de potasio y 11 mg (0.08 mmol) de 8-hidroxiquinolina y se calienta por 24 horas a 120° C. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se mezcla con solución acuosa de amoníaco al 10% y acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca. El residuo se hierve en acetato de etilo, se filtra por succión y se lava con acetato de etilo. El residuo se seca al vacío. Se obtiene "A143", ESI 349 (M+H).

Ejemplo 22

La preparación de 5-Metil-3-[3-(5-metil-piridin-2-il)-bencil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A144") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



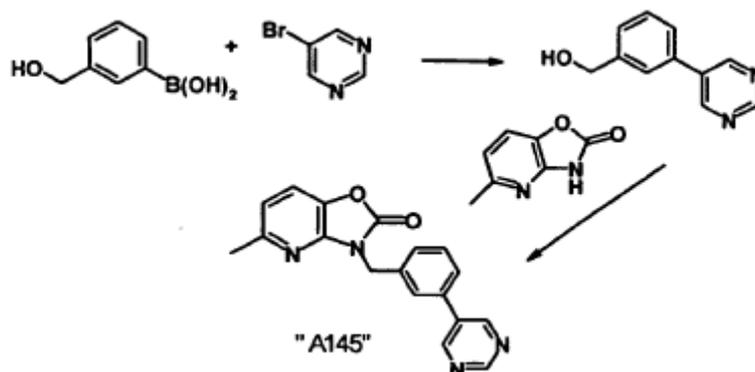
15 Etapa a:

- A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4,0 mmol) de fosfato tripotásico, 344 mg (2,0 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina y 304 mg (2,0 mmol) de ácido 3-hidroximetilbencenborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se vierten 92 mg (0,08 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y la mezcla se calienta durante 18 horas bajo agitación hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metilpiridin-2-il)-fenil]-metanol en forma de aceite amarillento; ESI 200.

Etapa b:

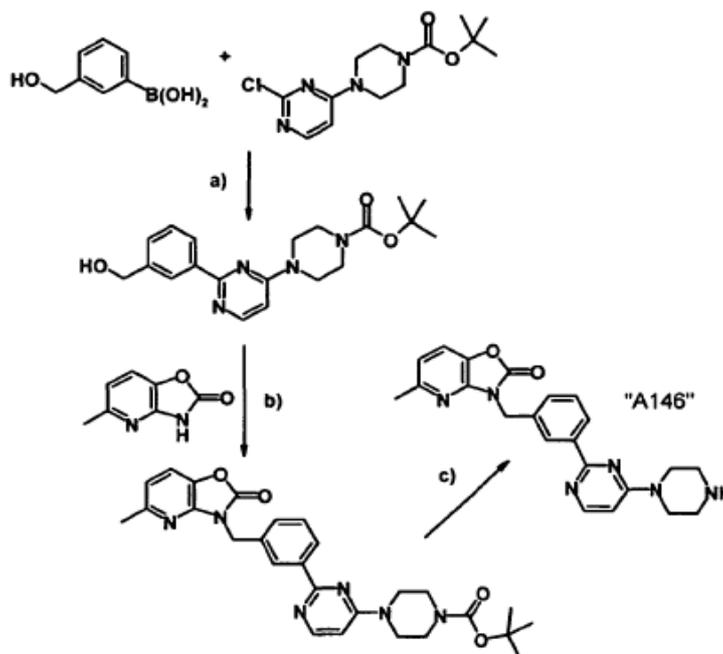
- 25 Reacción de [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol con 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona en condiciones de Mitsunobu proporciona la 5-metil-3-[3-(5-metil-piridin-2-il)-bencil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona deseada, ESI 332 (M+H).

De modo análogo se prepara 5-metil-3-(3-pirimidin-5-il-bencil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A145"):



Ejemplo 23

La preparación de 5-metil-3-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A146") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



5

Etapa a:

A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4,0 mmol) de fosfato tripotásico, 598 mg (2,0 mmol) de éster terbutílico del ácido 4-(2-cloropirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (preparado según el documento WO03/104225) y 304 mg (2,0 mmol) de ácido 3-hidroxi-metil-bencenborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se añade una solución catalizadora que se preparó por reacción de 56 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis (trifenilfosfina)-paladio (II) y 3,0 mg (0,08 mmol) de borhidruro de sodio en 0,4 ml de THF a 55 °C. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 97°C. La mezcla de reacción se enfría y se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna en gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroxi-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido amarillento; ESI 371.

15

Etapa b:

Una solución de 144 mg (0.388 mmol) de éster ter-butílico de ácido 4-[2-(3-hidroxi-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico, 87 mg (0.582 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y 153 mg (0.582 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF se mezclan con 118 mg (0.582 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente; ESI 503 (M+H).

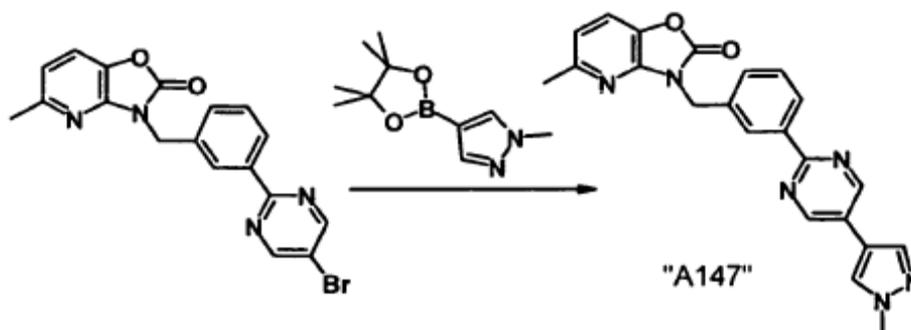
20

Etapa c:

Una solución de 70 mg (0.14 mmol) de éster ter.-butílico de ácido 4-{2-[3-(5-metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico en 1 ml de dioxano se mezcla con 1.3 ml de HCl de 4 N en dioxano y se deja por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se lleva con NaOH 1 N a un pH de 14 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene "A146" como clorhidrato; ESI 403 (M+H).

Ejemplo 24

La preparación de 5-metil-3-{3-[5-(1-metil-1H-pirazo-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A147") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



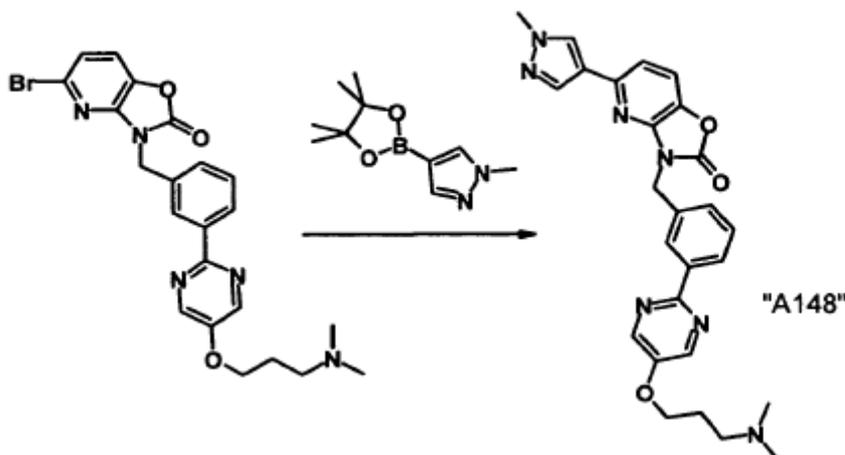
10

Una solución mantenida bajo nitrógeno de 397 mg (1,00 mmol) de 3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y 229 mg (1,10 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se mezcla con 425 mg (2,0 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico y 56,2 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y se agita durante 18 horas a 80 °C, y se forma un precipitado gris. La mezcla de reacción se diluye con agua y se filtra. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente. Se obtiene "A147", ESI: 399 (M+H).

15

Ejemplo 25

La preparación de 3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona ("A148") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



20

Una solución mantenida bajo nitrógeno de 484 mg (1.00 mmol) de 5-bromo-3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y 229 mg (1.10 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se mezcla con 425 mg (2.0 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico y 56.2 mg (0.08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y se revuelve por 18 horas a 80° C. La mezcla de reacción se diluye con agua y se filtra. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente. Se obtiene "A148", ESI: 486 (M+H).

25

Datos farmacológicos

Inhibición de Met-quinasa

5

Tabla 1

Compuesto No.	IC ₅₀ (Ensayo de célula)
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A11"	A
"A12"	A
"A13"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A21"	A
"A22"	A
"A30"	A
"A31"	A
"A32"	A
"A33"	A
"A34"	A
"A35"	A
"A36"	A
"A37"	A
"A64"	A
"A66"	A
"A67"	A
"A76"	A
"A79"	A
"A82"	A
"A87"	A
"A92"	B
"A93"	B
"A95"	B
"A96"	A
"A103"	B
IC ₅₀ : 10 nM -1 μM = A 1 μM-10 μM=B > 10 mM = C	

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

5 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

10 **Ejemplo D: Ungüento**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

15 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

20 **Ejemplo G: Cápsulas**

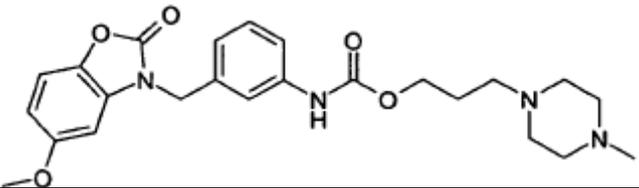
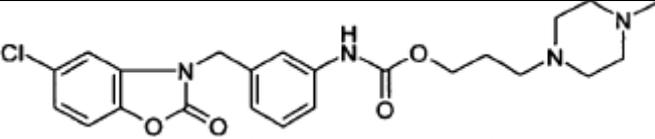
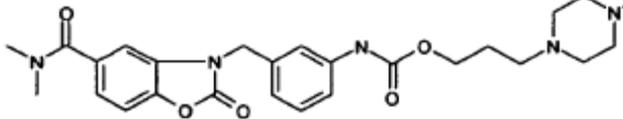
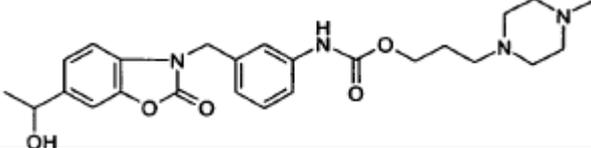
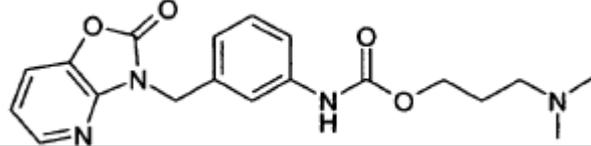
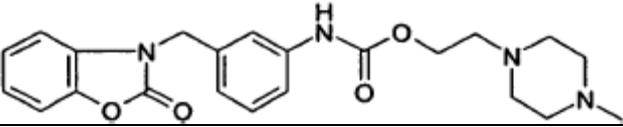
Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

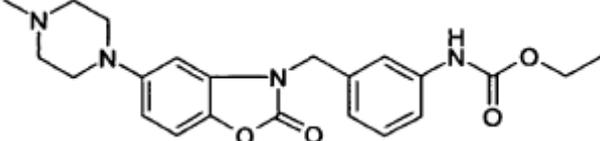
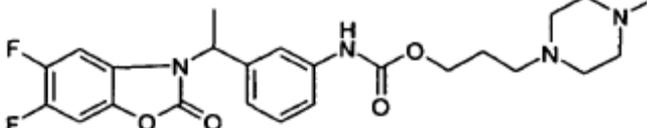
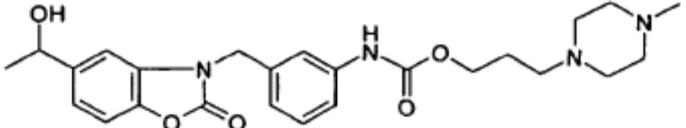
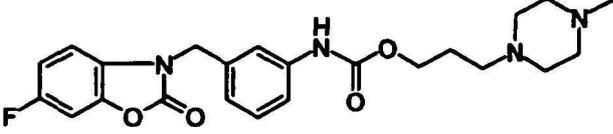
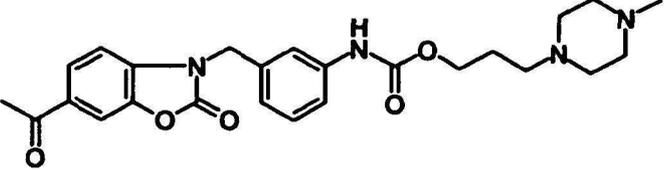
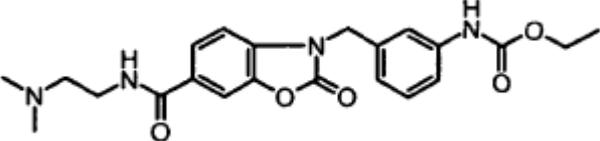
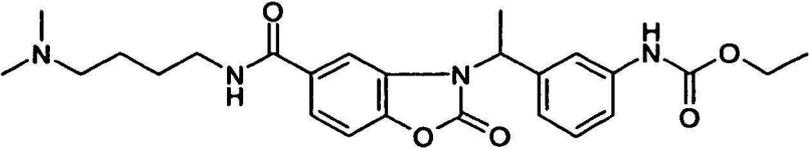
25 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada, se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

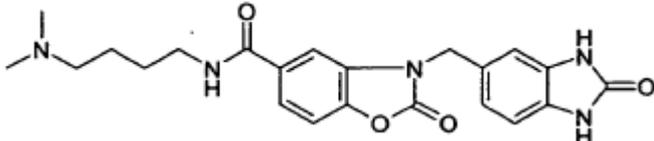
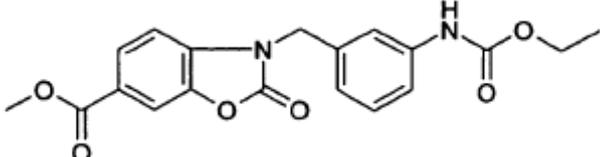
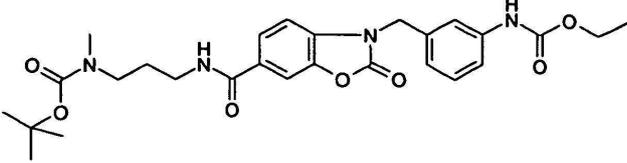
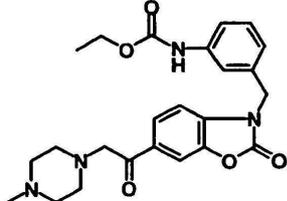
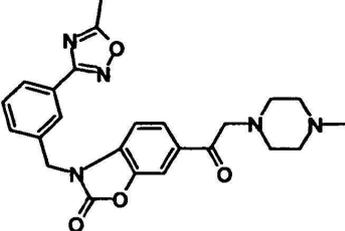
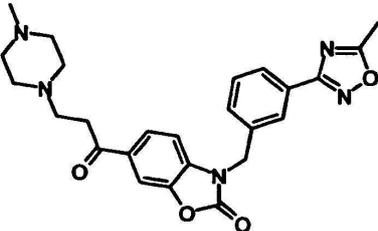
1. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Estructura y/o nombre
"A1"	<p>[3-(5-Metoxi-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p> 
"B1"	<p>[3-(5-Metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A2"	 <p>[3-(5-Cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A3"	<p>[3-(5-Dimetilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p> 
"A4"	<p>[3-(5-Dimetilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-piperazin-1-il-propilo</p>
"A5"	<p>[3-(5-Propilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A6"	<p>[3-(6-Cloro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A7"	<p>[3-(5-Metil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A8"	<p>[3-(5-Acetil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A9"	<p>[3-[6-(1-Hidroxi-etil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p> 
"A10"	<p>[3-(5-Propilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-piperazin-1-il-propilo</p>
"A11"	<p>[3-(2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo</p> 
"A12"	<p>[3-(5-Dimetilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo</p>
"A13"	<p>[3-(5-Propilcarbamoil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo</p>
"A14"	<p>[3-(6-Metoxicarbonil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo</p>
"A15"	<p>[3-(5-Metoxicarbonil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo</p>
"A16"	<p>[3-(2-Oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo</p>
"A17"	<p>[3-(2-Oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo</p> 
"A18"	<p>[3-(2-Oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A19"	<p>[3-(5,6-Difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A20"	<p>[3-(6-Metoxi-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A21"	<p>[3-(6-Metil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>
"A22"	<p>[3-(6-Acetil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p>

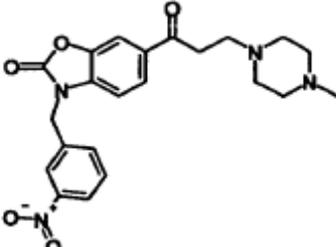
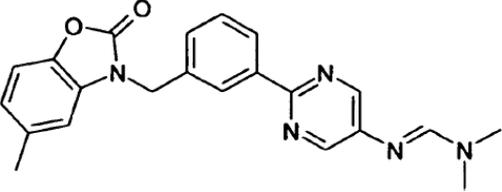
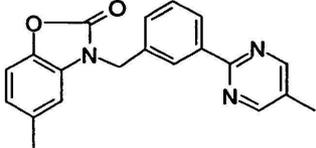
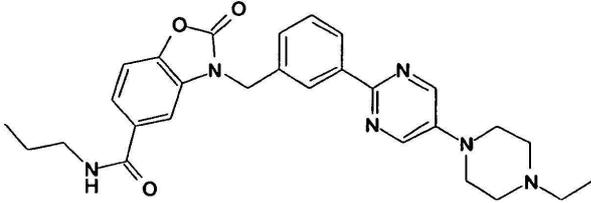
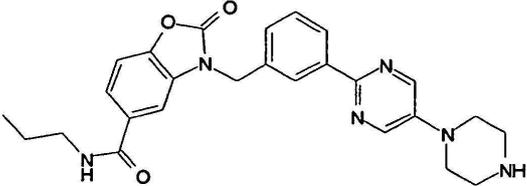
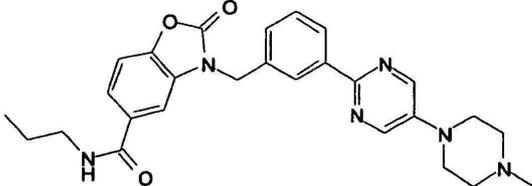
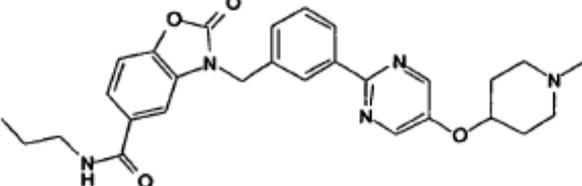
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A23"	<p>{3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo</p> 
"A24"	[3-(5-Cian-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo
"A25"	[3-(5-Etilsulfonil-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo
"A26"	<p>{3-[1-(5,6-Difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-il)-etil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p> 
"A27"	{3-[1-(5,6-Difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-il)-etil]-fenil}-carbamato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo
"A28"	<p>{3-[5-(1-Hidroxi-etil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo</p> 
"A28a"	
"A28b"	
"A29"	<p>{3-[6-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo</p> 
"A30"	{3-[5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo
"A31"	{3-[5-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}carbamato de etilo
"A32"	(3-[1-[5-(4-Dimetilamino-butilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-il]-etil]-fenil)-carbamato de etilo
	

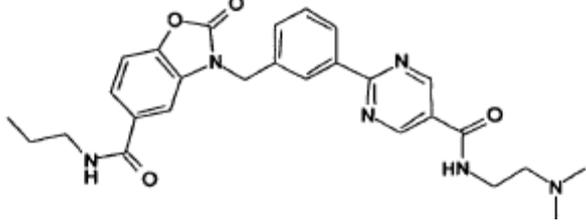
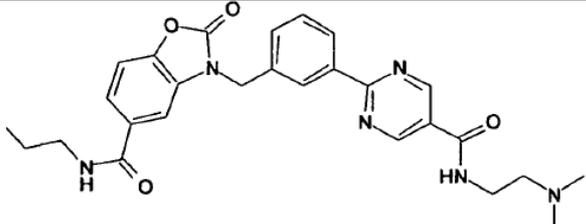
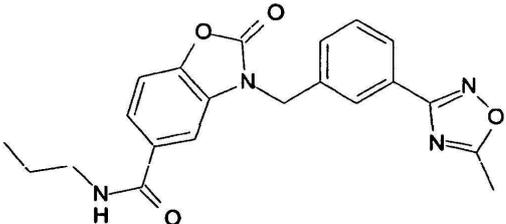
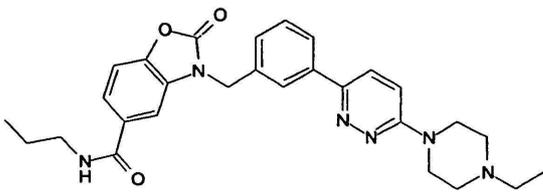
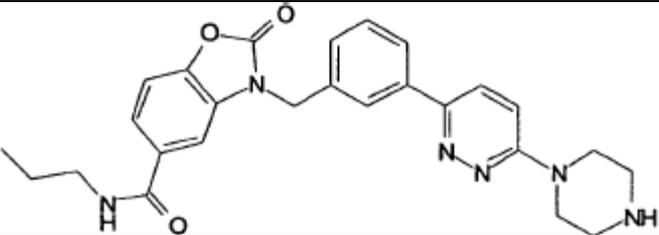
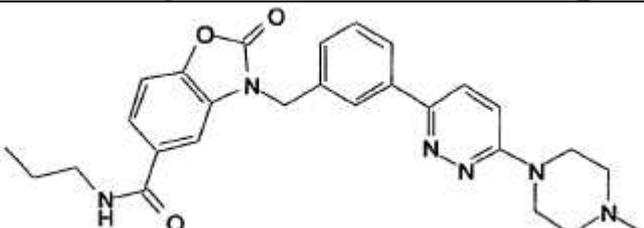
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A33"	(3-{1-[5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-il]-etil}-fenil)-carbamato de etilo
"A34"	<p>2-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxi-(4-dimetilamino-butil)-amida</p> 
"A35"	2-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxi-(2-dimetilaminoetil)-amida
"A36"	(3-{1-[5-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-il]-etil}-fenil)-carbamato de etilo
"A37"	<p>3-(3-Etoxicarbonilamino-benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carboxilato de metilo</p> 
"A38"	{3-[6-(3-Metilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo
"A39"	{3-[6-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo
"A40"	(3-{6-[3-(tert.-Butoxicarbonil-metil-amino)-propilcarbamoil]-2-oxo-benzoxazol-3-ilmetil}-fenil)-carbamato de etilo
	
"A41"	
"A42"	
"A43"	

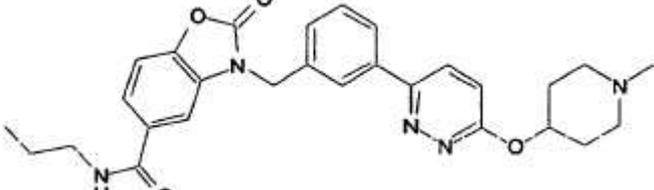
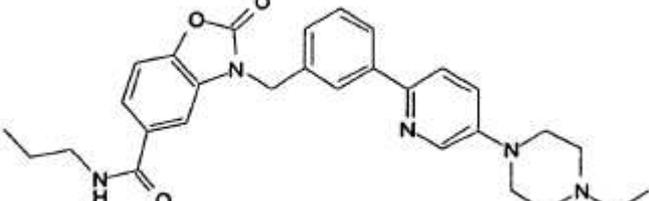
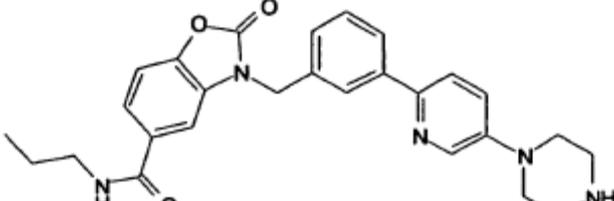
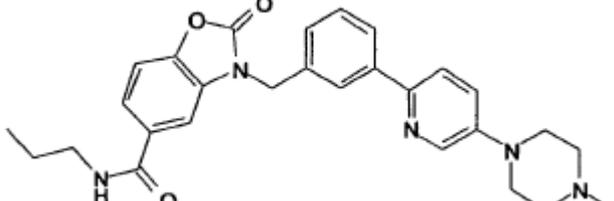
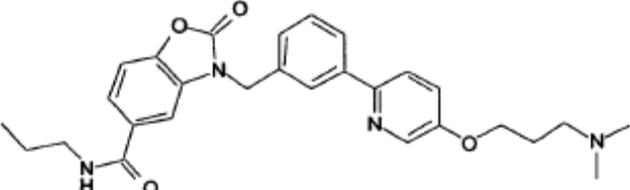
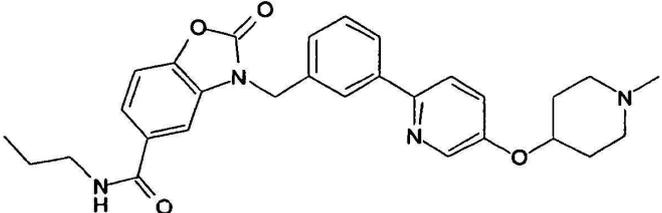
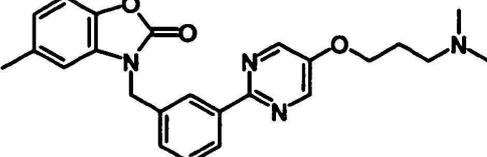
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A43a"	
"A44"	
"A45"	
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	<p>3-(3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)pyrimidin-2-il]-benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxipilamida</p>
"A50"	

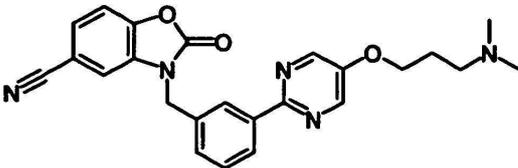
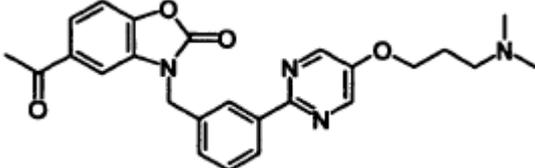
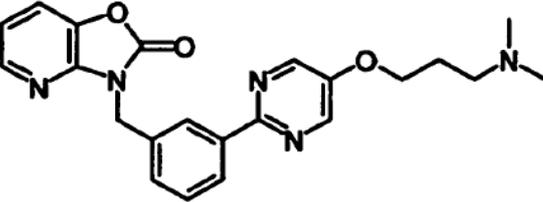
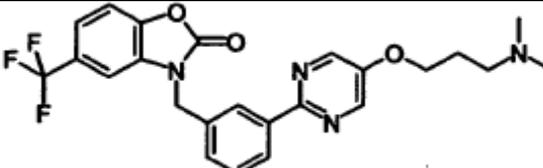
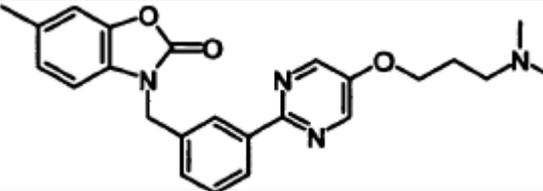
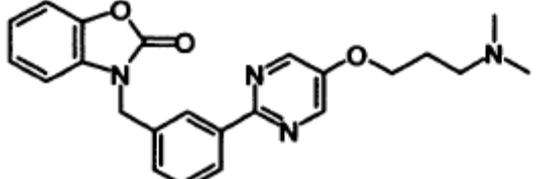
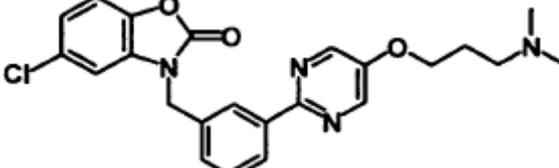
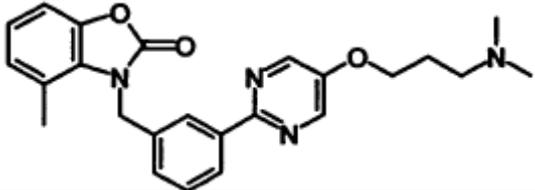
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A51"	
"A52"	
"A53"	
"A54"	<p>3-(3-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxipropilamida</p>
"A55"	
"A56"	
"A57"	

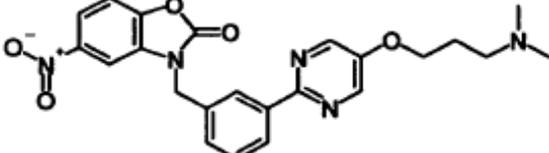
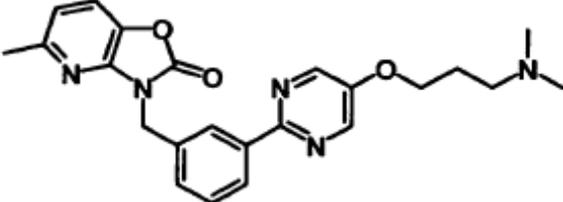
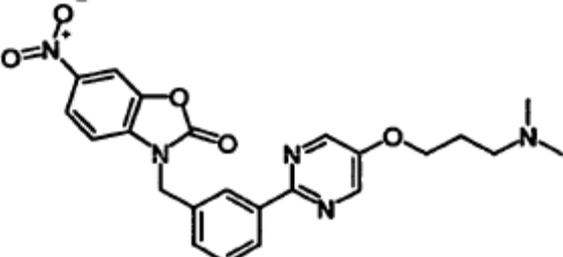
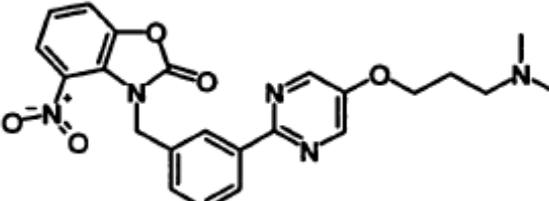
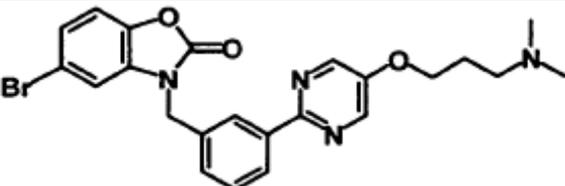
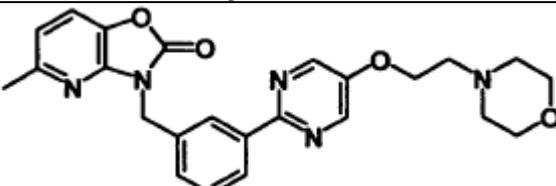
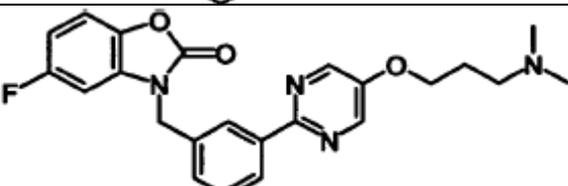
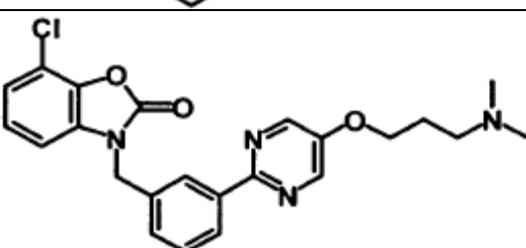
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A58"	
"A59"	
"A60"	
"A61"	
"A62"	
"A63"	
"A64"	<p>3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-carboxilato de metilo</p>
"A65"	

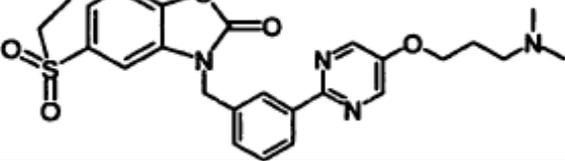
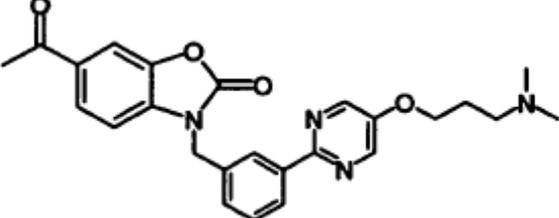
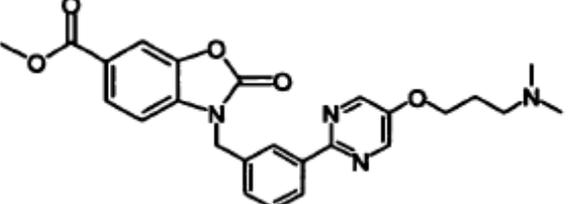
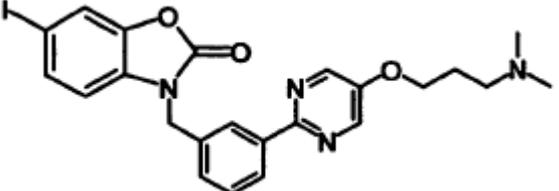
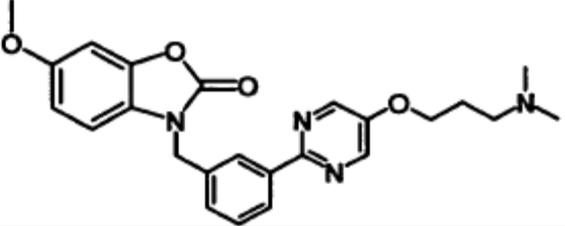
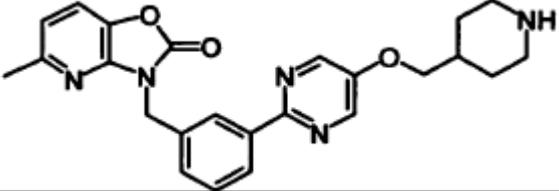
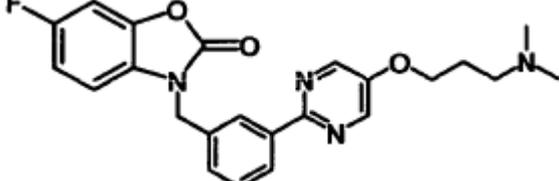
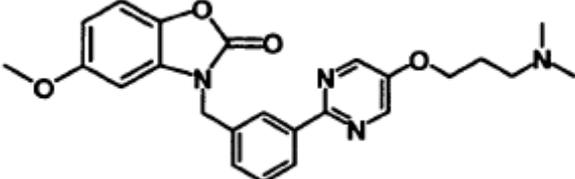
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A66"	
"A67"	
"A68"	
"A69"	
"A70"	
"A71"	
"A72"	
"A73"	

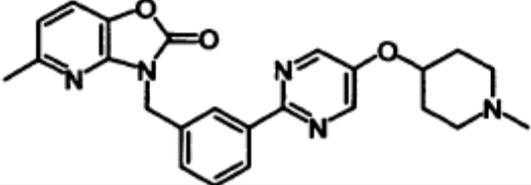
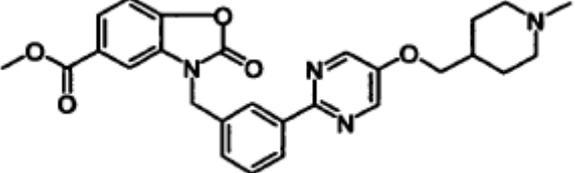
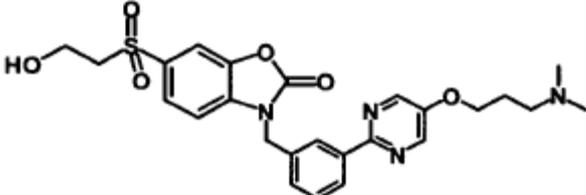
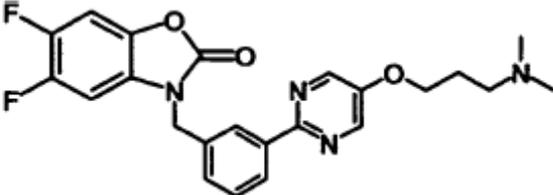
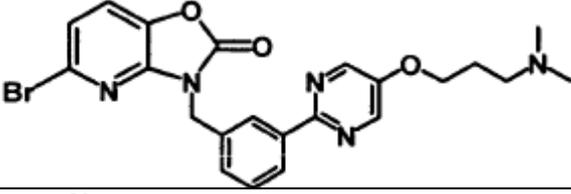
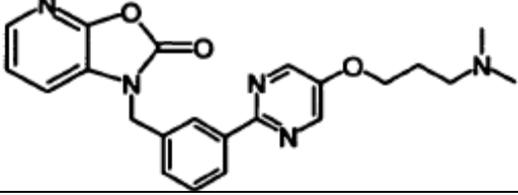
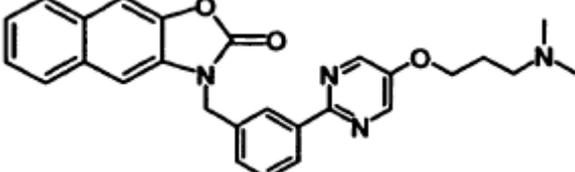
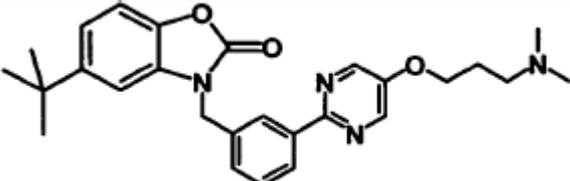
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A74"	
"A75"	
"A76"	
"A77"	
"A78"	
"A79"	
"A80"	
"A81"	

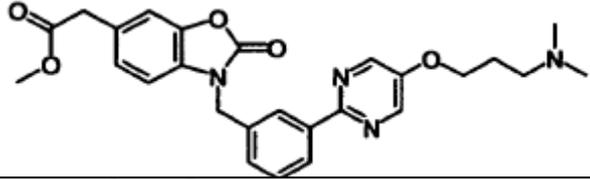
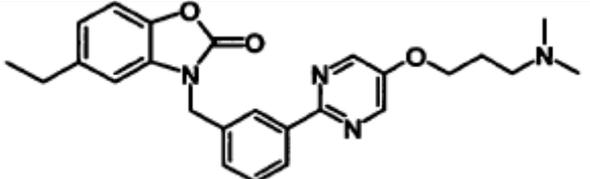
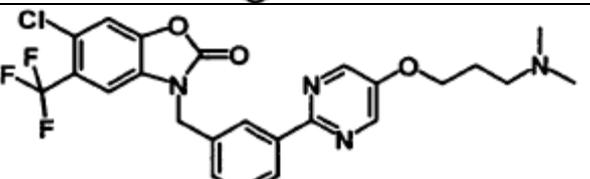
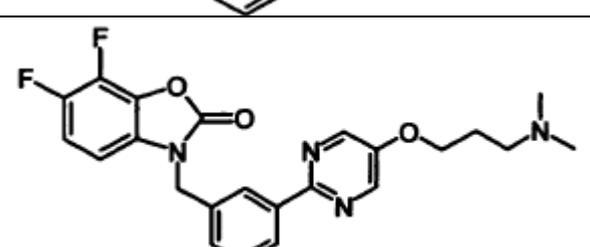
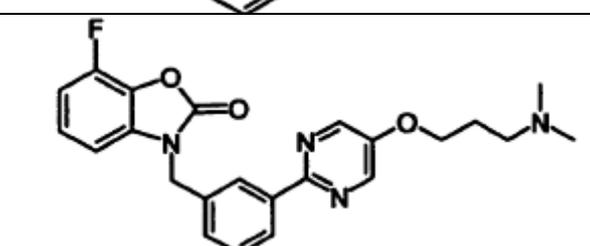
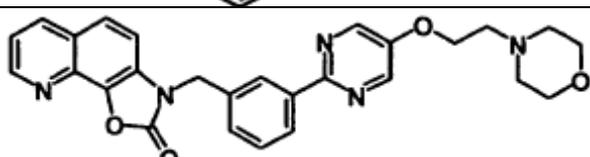
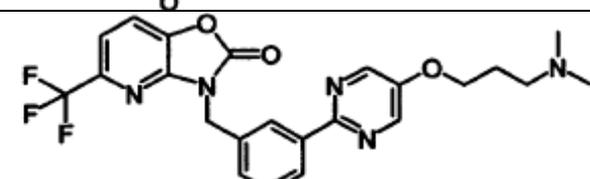
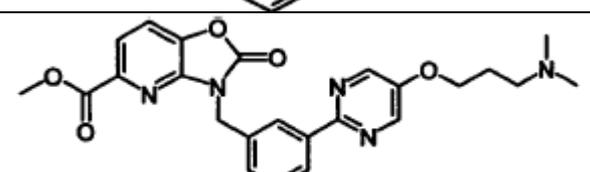
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A82"	
"A83"	
"A84"	
"A85"	
"A86"	
"A87"	
"A88"	
"A89"	

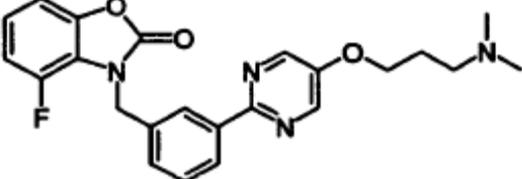
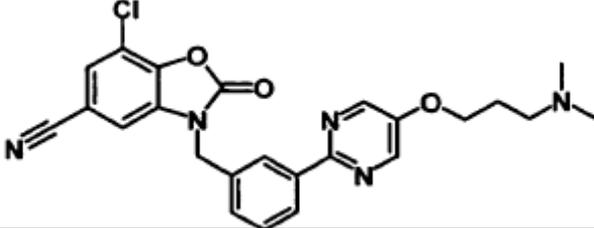
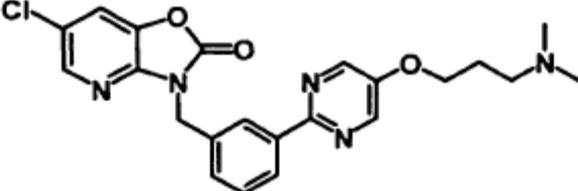
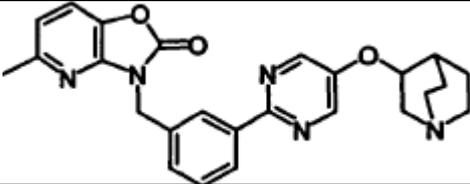
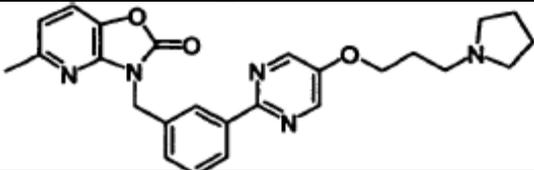
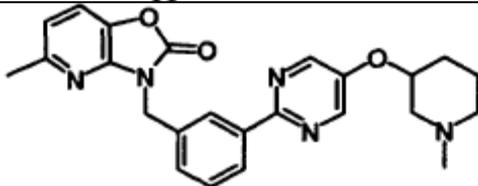
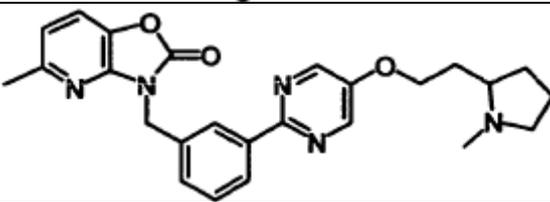
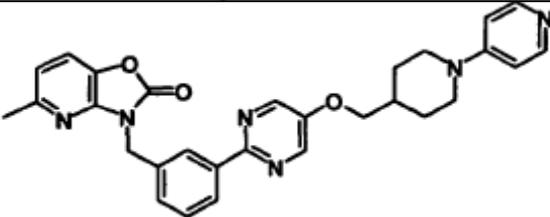
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A90"	
"A91"	
"A92"	
"A93"	
"A94"	
"A95"	
"A96"	
"A97"	

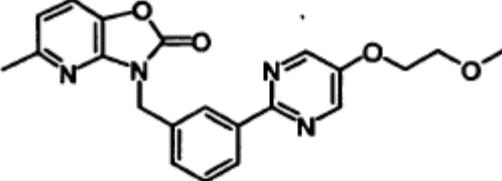
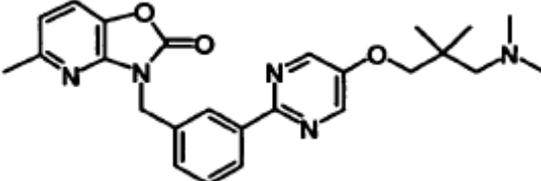
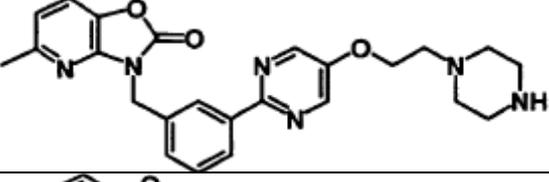
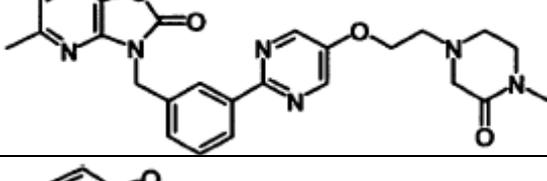
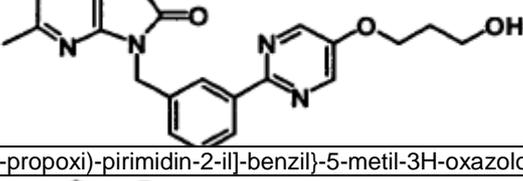
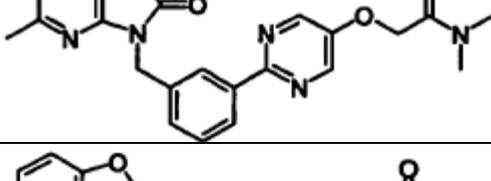
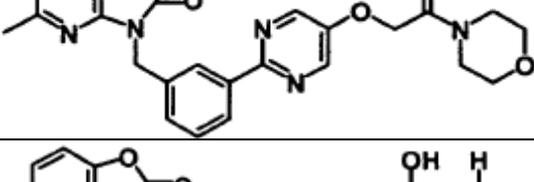
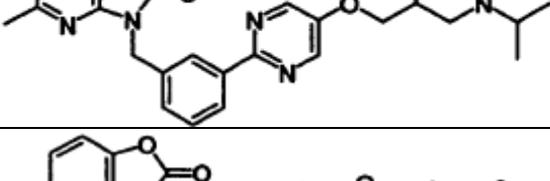
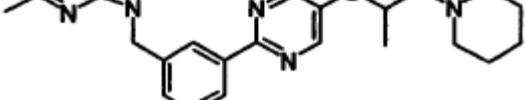
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A98"	
"A99"	
"A100"	
"A101"	
"A102"	
"A103"	
"A104"	
"A105"	

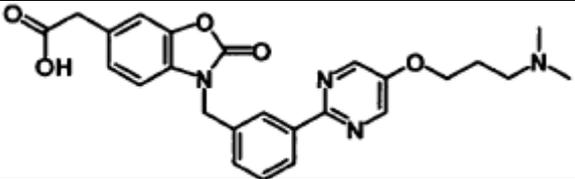
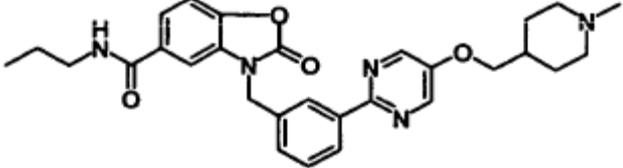
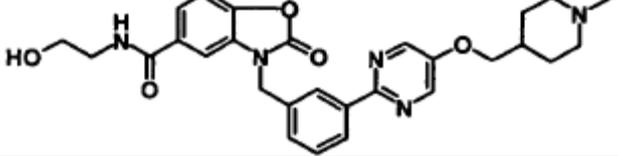
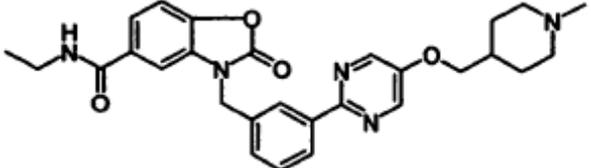
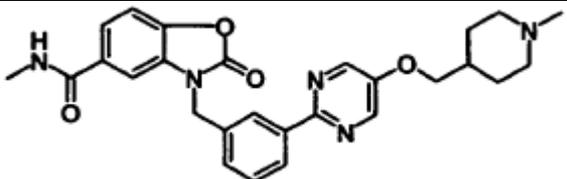
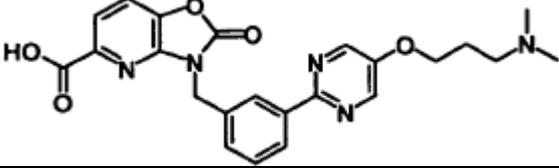
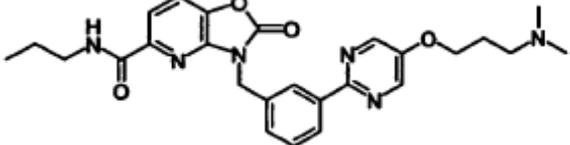
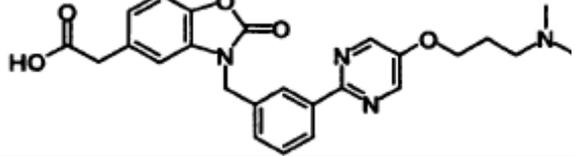
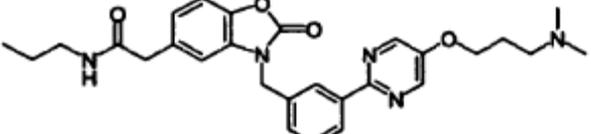
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A106"	
"A107"	
"A108"	
"A109"	<p>3-{3-[5-(2-Dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona</p>
"A110"	
"A111"	
"A112"	
"A113"	
"A114"	

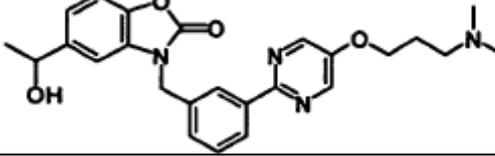
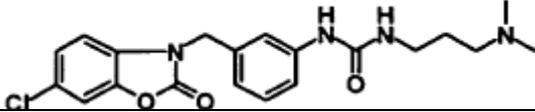
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A115"	
"A116"	
"A117"	
"A118"	
"A119"	
"A120"	3-{3-[5-(2,3-Dihydroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A121"	
"A122"	
"A123"	
"A124"	

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A125"	5-Metil-3-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A126"	5-Metil-3-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A127"	
"A128"	
"A129"	
"A130"	
"A131"	
"A132"	
"A133"	
"A134"	
"A135"	

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A136"	3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-hidroxi-etil)-3H-benzooxazol-2-ona
"A137"	
"A138"	N-[3-(6-Cloro-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil)-fenil]-acetamida
"A139"	1-[3-(6-Cloro-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil)-fenil]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea
"A140"	
"A141"	N-[3-(6-Cloro-2-oxo-benzooxazol-3-ilmetil)-fenil]-N'-(2-dimetilamino-etil)-oxalamida
"A142"	2-[3-(5-Metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carbonsäure(4-dimetilamino-butil)-amida
"A143"	5-Metil-3-[3-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-benzil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A144"	5-Metil-3-[3-(5-metil-piridin-2-il)-benzil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-on
"A145"	5-Metil-3-(3-pirimidin-5-il-benzil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A146"	5-Metil-3-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-benzil]-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A147"	5-Metil-3-{3-[5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona
"A148"	3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona

- 5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
2. Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.
- 10 3. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de quinasas desempeña un papel.
- 15 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos, y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se influyen inhibiendo tirosininas mediante los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.
- 20 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se influyen inhibiendo Met-Quinasa mediante los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.
- 20 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde la enfermedad a tratar es un tumor sólido.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el tumor sólido proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.
- 25 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.
- 30 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

5 **12.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos, y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio medicamentoso.

13. Kit que se compone de envases separados de

10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso.