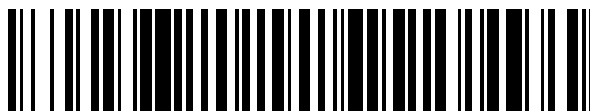


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 290**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/343** (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01) **A61K 31/4525** (2006.01)  
**A61K 31/4192** (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01) **A61P 21/00** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 31/4355** (2006.01)  
**A61K 31/4365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 07705368 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1986633**

54 Título: **Tratamiento de distrofia muscular de Duchenne**

30 Prioridad:

**10.02.2006 GB 0602768**  
**24.07.2006 GB 0614690**  
**29.09.2006 GB 0619281**  
**30.11.2006 GB 0623983**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2014**

73 Titular/es:

**SUMMIT CORPORATION PLC (100.0%)**  
**85b Park Drive, Milton Park**  
**Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, GB**

72 Inventor/es:

**WYNNE, GRAHAM MICHAEL;**  
**WREN, STEPHEN PAUL;**  
**JOHNSON, PETER DAVID;**  
**PRICE, PAUL DAMIEN;**  
**DE MOOR, OLIVIER;**  
**NUGENT, GARY;**  
**STORER, RICHARD;**  
**PYE, RICHARD JOSEPH y**  
**DORGAN, COLIN RICHARD**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 522 290 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

Tratamiento de distrofia muscular de Duchenne

5 La presente invención se refiere al tratamiento de distrofia muscular de Duchenne.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular genética común asociada con el deterioro progresivo de la función muscular, descrita por primera vez hace unos 150 años por el neurólogo francés, Duchenne de Boulogne, por quien se nombra la enfermedad. La DMD se ha caracterizado por un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que afecta a 1 de cada 3.500 varones provocado por mutaciones en el gen de distrofina. El gen es el más grande en el genoma humano, abarcando 2,6 millones de pares de bases de ADN y conteniendo 79 exones. Aproximadamente el 60% de las mutaciones de distrofina son inserciones o deleciones grandes que conducen a errores de desplazamiento del marco de lectura en el sentido de 3', mientras que aproximadamente el 40% son mutaciones puntuales o pequeñas redistribuciones de desplazamiento del marco de lectura. La gran mayoría de pacientes con DMD carecen de la proteína distrofina. La distrofia muscular de Becker es una forma mucho más leve de DMD provocada por una reducción en la cantidad, o alteración en el tamaño, de la proteína distrofina. La alta incidencia de DMD (1 de cada 10.000 espermatozoides u óvulos) significa que el examen genético nunca eliminará la enfermedad, de manera que una terapia eficaz es altamente deseable.

20 Existen varios modelos animales naturales y modificados por ingeniería genética de DMD, y proporcionan un pilar para estudios preclínicos (Allamand, V. y Campbell, K. P. Animal models for muscular dystrophy: valuable tools for the development of therapies. Hum. Mol. Genet. 9, 2459-2467 (2000)). Aunque los modelos de ratón, gato y perro tienen todas mutaciones en el gen *DMD* y presentan una distrofinopatía bioquímica similar a la observada en seres humanos, muestran una variación sorprendente y considerable en cuanto a su fenotipo. Al igual que los seres humanos, los modelos caninos (distrofia muscular de golden retriever y pointer alemán de pelo corto) tienen un fenotipo grave; estos perros mueren normalmente por insuficiencia cardíaca. Los perros ofrecen la mejor fenocopia para la enfermedad humana y se consideran un buen punto de referencia para estudios preclínicos. Desafortunadamente, la cría de estos animales es cara y difícil y el transcurso de tiempo clínico puede ser variable entre camadas.

30 El ratón *mdx* es el modelo más ampliamente usado debido a su disponibilidad, corto tiempo de gestación, tiempo hasta la madurez y coste relativamente bajo (Bulfield, G., Siller, W. G., Wight, P. A. y Moore, K. J. X chromosome-linked muscular dystrophy (*mdx*) in the mouse. Proc. Natl Acad. Sci. USA 81, 1189-1192 (1984)).

35 Desde el descubrimiento del gen de DMD hace aproximadamente 20 años, se han logrado grados variables de éxito en el tratamiento de DMD en estudios preclínicos con animales, algunos de los cuales están continuándose en seres humanos. Las estrategias terapéuticas actuales pueden dividirse ampliamente en tres grupos: en primer lugar, enfoques de terapia génica; en segundo lugar, terapia celular; y por último, terapia farmacológica. Las terapias basadas en genes y células ofrecen la ventaja fundamental de obviar la necesidad de corregir por separado patología/defectos secundarios (por ejemplo, contracturas), especialmente si se inicia de manera temprana en el transcurso de la enfermedad. Desafortunadamente, estos enfoques se enfrentan a varios obstáculos técnicos. Se han notificado respuestas inmunológicas contra vectores virales, mioblastos y distrofina recién sintetizada, además de toxicidad, falta de expresión estable y dificultad en la administración.

45 Los enfoques farmacológicos para el tratamiento de distrofia muscular difieren de enfoques basados en genes y células en que no están diseñados para administrar el gen y/o la proteína que falta. En general, las estrategias farmacológicas usan fármacos/moléculas en un intento de mejorar el fenotipo por medios tales como disminuir la inflamación, mejorar la homeostasis del calcio y aumentar la proliferación o el compromiso de progenitores musculares. Estas estrategias ofrecen la ventaja de que son muy fáciles de administrar por vía sistémica y pueden evitar muchos de los problemas inmunológicos y/o de toxicidad que se relacionan con vectores y terapias basadas en células. Aunque las investigaciones con corticosteroides y cromoglicato de sodio, para reducir la inflamación, dantroleno para mantener la homeostasis del calcio y clenbuterol para aumentar la fuerza muscular, han producido resultados prometedores, no se ha mostrado aún que ninguna de estas posibles terapias sea eficaz en el tratamiento de DMD.

55 Un enfoque farmacológico alternativo es la terapia de regulación por incremento. La terapia de regulación por incremento se basa en aumentar la expresión de genes alternativos para reemplazar un gen defectuoso y es particularmente beneficiosa cuando se monta una respuesta inmunitaria contra una proteína ausente previamente. Se ha propuesto la regulación por incremento de utrofina, un parólogo autosómico de distrofina, como una posible terapia para DMD (Perkins y Davies, Neuromuscul Disord, S1: S78-S89 (2002), Khurana y Davies, Nat Rev Drug Discov 2:379-390 (2003)). Cuando se sobreexpresa utrofina en ratones *mdx* transgénicos, se localiza en el sarcolema de células musculares y restaura los componentes del complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAPC), lo que previene el desarrollo distrófico y a su vez conduce a una mejora funcional del músculo esquelético. Se ha mostrado que la administración adenoviral de utrofina en el perro previene la patología. El comienzo del aumento de expresión de utrofina poco tiempo después del nacimiento en el modelo de ratón puede ser eficaz y no se observa toxicidad cuando se expresa la utrofina de manera ubicua, lo que es prometedor para el traslado de esta

terapia a seres humanos. La regulación por incremento de utrofina endógena hasta niveles suficientes para disminuir la patología podría lograrse mediante la administración de compuestos pequeños que pueden difundirse.

5 Ahora se ha encontrado un grupo de compuestos que regulan por incremento utrofina endógena en exámenes predictivos y, por tanto, pueden ser útil en el tratamiento de DMD.

10 El documento US 6 372 736 da a conocer compuestos para la inhibición de enzimas rotamasa, en particular FKBP-12 y FKBP-52. Los compuestos moderan la regeneración y excrecencia neuronales y pueden usarse para tratar trastornos neurológicos que surgen de enfermedades neurodegenerativas u otros trastornos que implican daño nervioso.

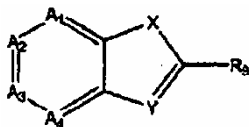
El documento US 2005267093 da a conocer compuestos para prevenir o tratar trastornos metabólicos y/o trastornos de la alimentación, particularmente obesidad, bulimia, anorexia, hiperfagia y diabetes usando estos compuestos.

15 El documento WO 2007/019344 da a conocer compuestos moduladores de sirtuina para aumentar el tiempo de vida de una célula, y tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos incluyendo enfermedades o trastornos relacionados con envejecimiento o estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o sofocos así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían del aumento de la actividad mitocondrial.

20 El documento WO 2006/044503 da a conocer compuestos para tratar o prevenir enfermedades asociadas con mutaciones sin sentido en un ARNm administrando los compuestos o composiciones de la presente invención.

25 El documento WO 99/16761 da a conocer derivados heterocíclicos oxigénicos que son útiles como inhibidores de cisteína proteasa.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker,



(I)

30

en la que

X es O;

35

Y es N;

R<sub>9</sub> es -L-R<sub>3</sub>;

40 L es (i) un enlace sencillo; o (ii) un grupo ligador seleccionado de: (a) -O-, -S- y -(CO)<sub>n</sub>NR<sub>18</sub>-; (b) alquileo, alquenileno y alquinileno, cada uno de los cuales puede estar interrumpido opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -NR<sub>18</sub>-, o uno o más de enlace C-C sencillo, doble o triple; y (c) un enlace -N-N- sencillo o doble; en el que n es un número entero de desde 0 hasta 2; y R<sub>18</sub> es hidrógeno, alquilo o C(O)R<sub>16</sub>;

45 R<sub>3</sub> es alquilo, alcoxilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

50 cada aparición de R<sub>2</sub> es independientemente alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido, tioarilo opcionalmente sustituido o ariloxilo opcionalmente sustituido; alcoxilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo opcionalmente sustituido; hidroxilo; arilo opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo opcionalmente sustituido; tioarilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido; halógeno; NO<sub>2</sub>; CN; OC(=W)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; NR<sub>13</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>; C(=W)R<sub>16</sub>; NR<sub>15</sub>C(=W)R<sub>17</sub>; o P(=O)OR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>;

55 W es O, S o NR<sub>20</sub>;

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan N o CR<sub>1</sub>, en los que todos de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> son CR<sub>1</sub>, o uno de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> es nitrógeno;

60 cada aparición de R<sub>1</sub> es independientemente (i) hidrógeno; o (ii) R<sub>2</sub>;

en la que al menos una aparición de R<sub>1</sub> es NR<sub>15</sub>C(=W)R<sub>17</sub>, NHCONHR<sub>15</sub>, en los que R<sub>15</sub> es fenilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o CO-

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno;  $\text{NHSO}_2$ -(alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $\text{NHSO}_2$ -fenilo,  $\text{SO}_2$ -(alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) o  $\text{P}(=\text{O})\text{OR}_{40}\text{R}_{41}$ ; o

5 cuando en una pareja adyacente de  $\text{A}_1$ - $\text{A}_4$  cada uno representa  $\text{CR}_1$ , los átomos de carbono adyacentes junto con sus sustituyentes  $\text{R}_1$  forman opcionalmente un anillo B;

$\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo;

10  $\text{R}_{12}$  es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o (b)  $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ;

$\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$  y  $\text{R}_{15}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

15  $\text{R}_{16}$  es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o (b) hidroxilo, alcoxilo o  $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ;

20  $\text{R}_{17}$  es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o (b)  $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ; (c)  $\text{NR}_{10'}\text{R}_{11'}$ , en los que  $\text{R}_{10'}$  y  $\text{R}_{11'}$  son cada uno independientemente hidrógeno, CO-alquilo o CO-arilo opcionalmente sustituido, o (d) alquilo sustituido con uno o más de halógeno, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido o  $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ,

25  $\text{R}_{40}$  y  $\text{R}_{41}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

$\text{R}_{20}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con arilo, alcoxilo opcionalmente sustituido con arilo, arilo, CN, alcoxilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, alcanóilo opcionalmente sustituido, aroílo opcionalmente sustituido,  $\text{NO}_2$ , o

30  $\text{NR}_{30}\text{R}_{31}$ ; en el que  $\text{R}_{30}$  y  $\text{R}_{31}$  son cada uno independientemente (i) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o (ii) uno de  $\text{R}_{30}$  y  $\text{R}_{31}$  es alcanóilo opcionalmente sustituido o aroílo opcionalmente sustituido;

35 cuando cualquiera de los sustituyentes representa arilo, el arilo es un hidrocarburo aromático o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; y

cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, el alquilo es un alquilo cíclico o alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado.

40 Los compuestos de fórmula I puede existir en formas tautoméricas, enantioméricas y diastereoméricas, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención.

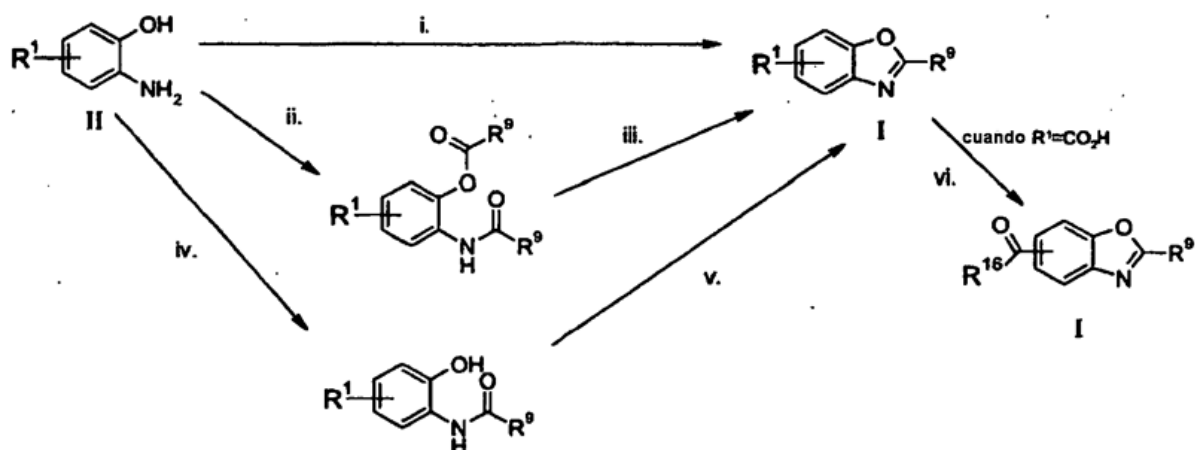
45 Determinados compuestos de fórmula I son novedosos. Según la invención, también se proporcionan aquéllos compuestos de fórmula I que son novedosos, junto con procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen, así como su uso como productos farmacéuticos.

50 Algunos de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la fórmula I se conocen como tales, pero no como productos farmacéuticos. Según la invención, se reivindican compuestos conocidos en la técnica como tales como producto farmacéuticos, pero no descritos previamente para su uso como productos farmacéuticos.

55 Todos los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante métodos convencionales. En la técnica se conocen bien métodos de preparación de sistemas de anillos heteroaromáticos. En particular, se comentan métodos de síntesis en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 1 (Eds.: AR Katritzky, CW Rees), Pergamon Press, Oxford, 1984 y *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*, Alan R Katritzky (Editor), Charles W. Rees (Editor), E.F.V. Scriven (Editor), Pergamon Pr, junio de 1996. Otros recursos generales que ayudarán a la síntesis de los compuestos de interés incluyen *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley-Interscience; 5ª edición (15 de enero de 2001). De particular relevancia son los métodos de síntesis comentados en el documento WO 2006/044503.

60 Algunos métodos de síntesis generales son tal como sigue.

65 Pueden prepararse benzoxazoles de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a partir de compuestos de fórmula II.



Esquema 1

Condiciones de reacción:

- 5
- i. R<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>H (o R<sup>9</sup>COCl), PPA, calor; o R<sup>9</sup>COCl, dioxano, microondas, luego NaOH
- ii. R<sup>9</sup>COCl, piridina, ta
- 10 iii. TsOH, xilenos
- iv. R<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>H, HATU, piridina, DMF
- v. PPA, calor
- 15 vi. HATU, DMF, <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>Net, alquil-NH<sub>2</sub>, ta.

La formación del benzoxazol I puede llevarse a cabo en una variedad de maneras, tal como se ilustró anteriormente.

- 20 Por ejemplo, reacción del compuesto de fórmula II con un derivado de acilo, tal como el ácido o el cloruro de ácido, y calentamiento en un disolvente apropiado y una temperatura apropiada en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo ácido polifosfórico. Esto se ilustra anteriormente como etapa (i).

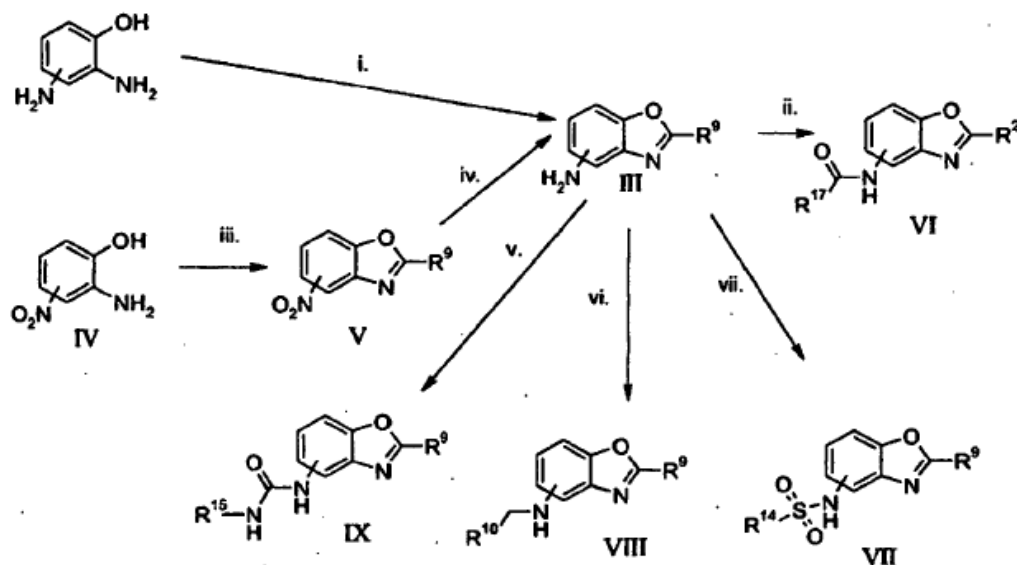
- 25 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico, preferiblemente un disolvente aprótico, polar, por ejemplo tetrahidrofurano y una temperatura de desde -10°C hasta +150°C. Generalmente la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

- 30 Alternativamente, el compuesto de fórmula II puede hacerse reaccionar en primer lugar con un exceso de un derivado de acilo R<sup>9</sup>COX (en el que X es por ejemplo Cl), de manera que la acilación tiene lugar sobre tanto oxígeno como nitrógeno. Esto puede provocarse, por ejemplo, mediante la reacción en piridina a temperatura ambiente (etapa ii). Entonces, puede producirse el cierre del anillo para formar el compuesto de fórmula I en una etapa de cierre del anillo posterior en la que, por ejemplo, el producto doblemente acilado se calienta en xilenos en presencia de un catalizador de ácido tal como un ácido sulfónico (etapa iii).

- 35 Otro ejemplo ilustrativo de la formación de un compuesto de fórmula I se muestra mediante las etapas iv y v. En primer lugar se acopla la amina a un ácido usando un reactivo de acoplamiento de péptido. Los expertos en la técnica conocen bien reactivos de acoplamiento disponibles, e incluyen HBTU, TBTU y HATU. La formación de amida en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado se produce, por ejemplo, en DMF en presencia de un catalizador nucleófilo tal como piridina.

- 40 Cuando R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>H, este ácido puede acoplarse con una amina tal como se muestra mediante la etapa (vi). Las condiciones de acoplamiento adecuadas incluyen el uso de HATU en DMF en presencia de <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, R<sup>16</sup>NH<sub>2</sub> a temperatura ambiente.

- 45 Compuestos en los que el anillo de seis miembros está sustituido con un derivado de amida son de particular interés. Éstos pueden producirse a partir de un derivado de amina intermedio III.

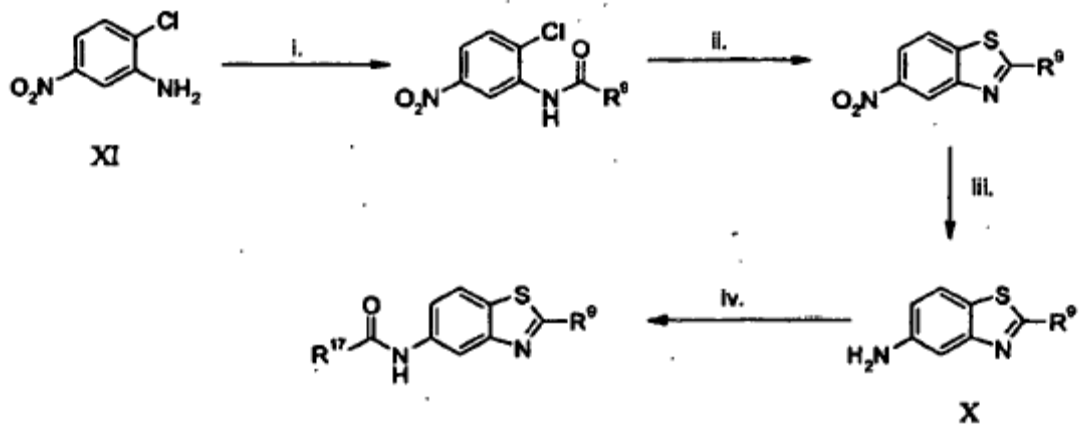


Esquema 2

Condiciones de reacción:

- 5 i. Igual que para (i); esquema 1
- ii.  $R^{17}COCl$ , piridina (o  $NEt_3$ , DCM); o  $R^9CO_2H$ , HATU, piridina, DMF
- 10 iii. Igual que para (i); esquema 1
- iv.  $SnCl_2$ , EtOH, calor; o Pd/C,  $H_2$ , IMS; o Fe,  $NH_4Cl$ , IMS / agua, calor
- 15 v.  $R^9NCO$ , DCM, ta
- vi.  $NaBH(OAc)_3$ ,  $R^{10}CHO$ , DCE, ta
- vii.  $R^{14}SO_2ZCl$ , piridina, DCM, ta.
- 20 La amina intermedia III puede sintetizarse o bien usando el método explicado resumidamente en el esquema 1, etapa (i) en la que  $R^1 = NH_2$ , o bien alternativamente, en un procedimiento de dos etapas tal como se define mediante las etapas (iii) y (iv) del esquema 2. El derivado de benzoxazol sustituido con nitro V se produce a partir de derivado de fenilo sustituido con nitro IV, también en un método análogo al ilustrado por el esquema 1, etapa 1, y luego el derivado de nitro-benzoxazol V se reduce en una etapa posterior para dar la amina intermedia III. El experto en la técnica conoce bien métodos adecuados para reducir un grupo nitro para dar una amina. Los métodos selectivos para reducir  $NO_2$  a  $NH_2$  incluyen  $Sn/HCl$  o  $H_2/Pd/C$  en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol a una temperatura de desde  $0^\circ$  hasta  $80^\circ C$  o calentamiento en presencia de hierro,  $NH_4Cl$  en alcoholes metilados industriales/agua.
- 25
- 30 Entonces puede acoplarse la amina intermedia III según se requiera.
- Pueden producirse derivados de amida de fórmula VI acoplando la amina III con un derivado de acilo. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la reacción de un cloruro de ácido apropiado o bien en piridina o bien en  $CH_2Cl_2$  (etapa ii).
- 35 Pueden producirse derivados de sulfonamida VII mediante la reacción de la amina III con un cloruro de sulfonilo apropiado en, por ejemplo,  $CH_2Cl_2$  en presencia de piridina a temperatura ambiente.
- Pueden producirse derivados de amina VIII mediante el uso de una estrategia de aminación reductora apropiada. En la técnica se conocen bien métodos de aminación reductora. Incluyen, por ejemplo, la reacción de la amina con un aldehído apropiado y triacetoxiborohidruro de sodio en 1,2-dicloroetano.
- 40 Pueden producirse derivados de urea de fórmula IX, por ejemplo, mediante la reacción de la amina III con el isocianato apropiado, por ejemplo, a temperatura ambiente en  $CH_2Cl_2$ -

Pueden prepararse benzotiazoles de fórmula X o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a partir de compuestos de fórmula XI.



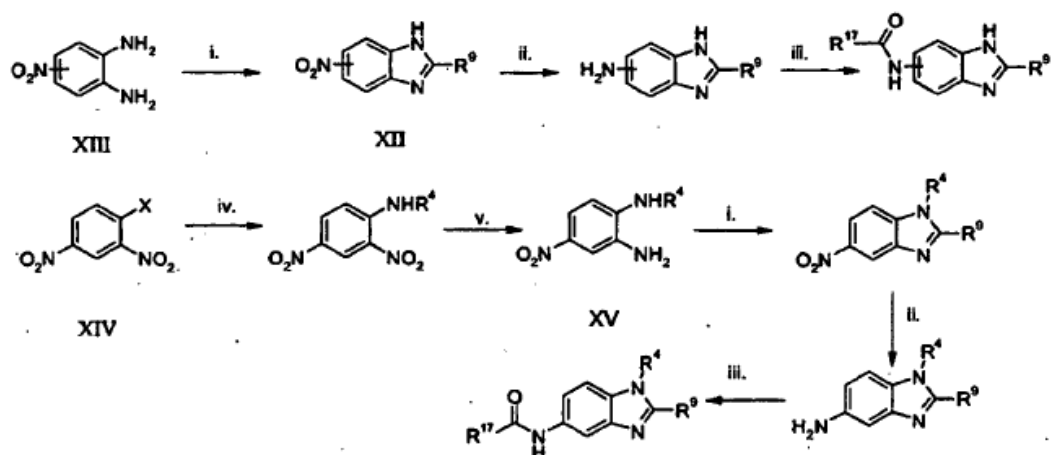
5 **Esquema 3**

Condiciones de reacción:

- 10 i.  $R^9COCl$ , piridina, ta  
 ii.  $Na_2S$ ,  $S_8$ , IMS, calor  
 15 iii. Fc,  $NH_4Cl$ , IMS, calor  
 iv.  $R^{17}COCl$ , piridina (o  $NEt_3$ , DCM); o  $R^{17}CO_2H$ , HATU, piridina, DMF

Los compuestos de fórmula XI pueden convertirse en la amida correspondiente, por ejemplo, mediante la reacción con el cloruro de ácido apropiado en piridina (etapa (i)), o usando un reactivo de acoplamiento de péptido apropiado. El experto en la técnica conoce bien tales métodos tal como se comenta anteriormente en el presente documento.

Entonces puede convertirse la amida en el nitro-benzotiazol de fórmula XII en un procedimiento en un solo recipiente que implica la reacción con  $Na_2S$ ,  $S_8$  a temperatura elevada en alcohol metilado industrial. Puede reducirse el derivado de nitro XII tal como se comentó anteriormente y manipularse la amina primaria resultante de manera análoga a la amina primaria en el esquema 2, etapas (ii), (v), (vi) y (vii).



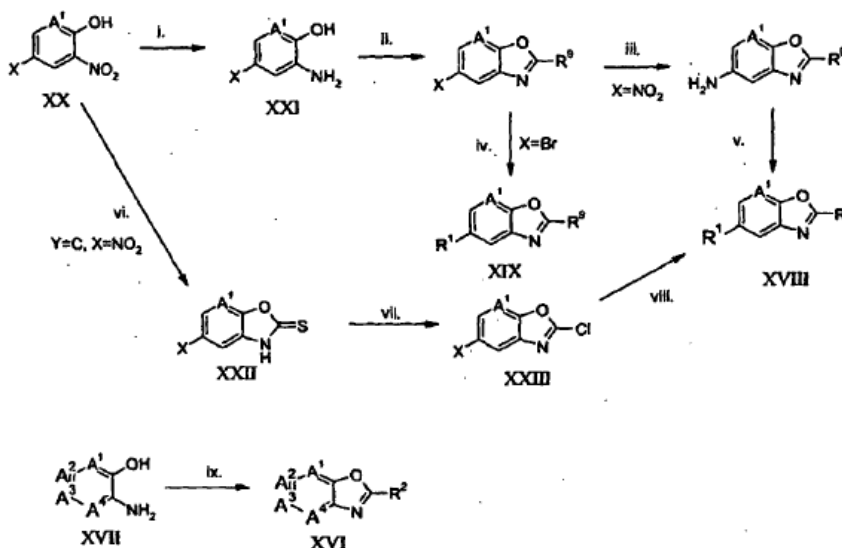
**Esquema 4**

30 Condiciones de reacción:

- i.  $R^9CO_2H$ , PPA, calor; o  $R^9COCl$ , piridina; luego PPA, calor
- ii.  $SnCl_2$ , IMS, calor; o  $Pd/C$ ,  $H_2$ , IMS
- 5 iii.  $R^{17}COCl$ , piridina etc. (igual que para el esquema 1)
- iv.  $R^4NH_2$ , DMSO, base, calor
- 10 v. Ditionito de sodio, THF/agua; también véase (ii).

Pueden producirse bencimidazoles de fórmula XII según el esquema 4. La reacción de un derivado de diaminofenilo de fórmula XIII con un derivado de acilo, tal como un ácido o un cloruro de ácido en un disolvente apropiado y a una temperatura apropiada en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo ácido polifosfórico, produce un derivado de bencimidazol de fórmula XII. Esto se ilustra anteriormente como etapa (i). Entonces puede reducirse el grupo nitro y manipularse para producir otra funcionalidad tal como se menciona anteriormente en el presente documento.

Alternativamente, pueden producirse bencimidazoles haciendo reaccionar un compuesto di-nitro de fórmula XIV, en la que X representa un grupo saliente, preferiblemente un halógeno tal como cloro o flúor, con una amina, por ejemplo, en DMSO a temperatura elevada en presencia de una base. Entonces puede tener lugar la reducción selectiva posterior de un grupo nitro usando ditionito de sodio en THF/agua para dar una diamina de fórmula XV. El cierre del anillo para formar bencimidazoles, y la manipulación del grupo nitro pueden realizarse entonces tal como se ilustró y mencionó anteriormente.



25 **Esquema 5**

Condiciones de reacción:

- 30 i.  $Na_2S$  hidratado, MeOH,  $NH_4Cl$ , agua; o  $Na_2S_2O_4$  / EtOH; o  $SnCl_2$ , EtOH
- ii. Igual que para (i), esquema 1; o  $R^9COCl$ , piridina; luego PPA, calor
- 35 iii.  $SnCl_2$ , EtOH, calor
- iv.  $R^1B(OH)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $K_2CO_3$ , dioxano / agua, microondas
- v.  $R^{17}COCl$ , piridina, ta
- 40 vi.  $EtOC(S)SK$ , piridina, calor
- vii.  $SOCl_2$ ; o  $POCl_3$
- 45 viii.  $R^3B(OH)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $K_2CO_3$ , disolvente



ix. PPA,  $R^2CO_2H$ , calor

5 Pueden prepararse benzoxazoles de fórmula XVI mediante métodos análogos a los comentados anteriormente. Por ejemplo el método ilustrado anteriormente (ix) implica calentar un compuesto de fórmula XVII en un disolvente apropiado en presencia de catalizador de ácido y un derivado de acilo apropiado, por ejemplo, un ácido carboxílico.

10 Pueden sintetizarse benzoxazoles de fórmula XVIII y XIX a partir del compuesto nitro apropiado de fórmula XX. La reducción del compuesto nitro XX da el aminoalcohol correspondiente XXI (por ejemplo usando Sn / HCl, o cualquiera de los otros métodos apropiados bien conocidos por el experto en la técnica). La formación de benzoxazol mediante la reacción del aminoalcohol con un derivado de acilo apropiado puede lograrse entonces usando cualquiera de los métodos dados a conocer anteriormente en el presente documento.

15 Para oxazoles de fórmula XXIII en la que X = Br, puede usarse entonces una reacción de acoplamiento de Suzuki para dar derivados adicionales. Un ejemplo de condiciones apropiadas es  $R^1B(OH)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $K_2CO_3$ , dioxano / agua, microondas, en las que resulta un benzoxazol de fórmula XIX. El experto en la técnica está familiarizado con reacciones de acoplamiento de Suzuki y podría manipular fácilmente las condiciones para producir una amplia variedad de compuestos.

20 Para los oxazoles producidos mediante la etapa (ii) en la que X =  $NO_2$ , el grupo nitro puede reducirse para dar la amina correspondiente, usando cualquiera de los métodos bien conocidos por el experto en la técnica comentados anteriormente en el presente documento. La amina puede manipularse entonces, por ejemplo, usando cualquiera de los métodos comentados en el esquema 2 anterior, para dar, por ejemplo, un compuesto de fórmula XVIII.

25 Alternativamente, pueden prepararse benzoxazoles de fórmula XVIII, también a partir de un compuesto de fórmula XX, mediante tiocarbamato XXII, que se produce calentando un compuesto de fórmula XX con  $EtOC(S)SK$  en piridina. El compuesto de fórmula XXII puede convertirse en el cloruro de fórmula XXIII por ejemplo mediante el uso de reactivos bien conocidos tales como  $SOCl_2$  o  $POCl_3$ . Un acoplamiento de Suzuki usando, por ejemplo, las condiciones ilustradas mediante la etapa viii anterior da un benzoxazol de fórmula XVIII.

30 En los procedimientos anteriores puede ser necesario que algunos grupos funcionales, por ejemplo grupos hidroxilo o amino, presentes en los materiales de partida estén protegidos, por tanto puede ser necesario eliminar uno o más grupos protectores para generar el compuesto de fórmula I.

35 Grupos protectores y métodos adecuados para su eliminación son, por ejemplo, los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. Greene y P.G.M. Wutts, John Wiley and Sons Inc., 1991. Los grupos hidroxilo, por ejemplo, pueden protegerse mediante grupos arilmetilo tales como fenilmetilo, difenilmetilo o trifenilmetilo; grupos acilo tales como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; o como derivados de tetrahidropiraniolo. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos arilmetilo tales como bencilo, (R,S)- $\alpha$ -fenilmetilo, difenilmetilo o trifenilmetilo, y grupos acilo tales como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo. Puede usarse métodos de desprotección convencionales incluyendo hidrogenólisis, hidrólisis ácida o básica o fotólisis. Los grupos arilmetilo, por ejemplo, pueden eliminarse mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de metal, por ejemplo paladio sobre carbón. Los grupos tetrahidropiraniolo pueden escindirse mediante hidrólisis en condiciones ácidas. Los grupos acilo pueden eliminarse mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio o carbonato de potasio, o un grupo tal como tricloroacetilo puede eliminarse mediante reducción con, por ejemplo, zinc y ácido acético.

45 Los compuestos de fórmula I, y sales de los mismos pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

50 Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula I haciendo reaccionar el ácido libre, o una sal del mismo, o la base libre, o una sal o derivado del mismo, con uno o más equivalentes de la base o el ácido apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente en el que la sal es soluble, por ejemplo etanol, tetrahidrofurano o dimetil éter, que puede eliminarse a vacío o mediante liofilización. La reacción también puede ser un proceso metatético o puede llevarse a cabo en una resina de intercambio iónico.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio y magnesio; sales de los elementos del grupo III, por ejemplo sales de aluminio; y sales de amonio. Sales con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales con hidroxilamina; alquilaminas inferiores, por ejemplo metilamina o etilamina; con alquilaminas inferiores sustituidas, por ejemplo alquilaminas sustituidas con hidroxilo; o con compuestos heterocíclicos de nitrógeno monocíclico, por ejemplo piperidina o morfolina; y sales con aminoácidos, por ejemplo con arginina, lisina etc., o un derivado de N-alquilo de las mismas; o con un aminoazúcar, por ejemplo N-metil-D-glucamina o glucosamina. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo en el aislamiento o la purificación del producto.

65 Pueden separarse los diaestereoisómeros usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse mediante separación de una mezcla

racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no provocarán racemización.

5 Los sustituyentes que alquilo puede representar incluyen metilo, etilo, butilo, por ejemplo sec-butilo.

Halógeno puede representar F, Cl, Br y I, especialmente Cl.

La invención incluye las siguientes realizaciones:

10 El compuesto para su uso en el que cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, el alquilo está saturado y tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono.

15 El compuesto para su uso en el que cuando cualquiera de los sustituyentes representa arilo, el arilo es (i) fenilo o naftaleno; o (ii) furano, tiofeno, pirrol o piridina.

El compuesto para su uso en el que el anillo B es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o insaturado; o en el que el anillo B es un anillo de benceno.

20 El compuesto para su uso en el que al menos uno de  $R_1$  es  $NR_{15}C(O)R_{17}$ ; o en el que al menos uno de  $R_1$  es  $NHC(O)R_{17}$ , en el que  $R_{17}$  es (a) alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxilo  $C_1-C_6$ ; haloalquilo  $C_1-C_6$ ; o perfluoroalquilo  $C_1-C_6$ ; (b) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxilo  $C_1-C_6$ , amino, (alquil  $C_1-C_6$ )amino, di(alquil  $C_1-C_6$ )amino o fenilo; (c)  $CH=CH$ -fenilo; o (d) naftilo, piridinilo, tienilo o furanilo.

25 El compuesto para su uso en el que uno o ambos de  $R_1$  y  $R_2$  es distinto de  $-COOH$ .

El compuesto para su uso en el que al menos uno de  $R_1$  es  $NHCONHR_{15}$ , en el que  $R_{15}$  es fenilo o alquilo  $C_1-C_6$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

30 El compuesto para su uso en el que al menos uno de  $R_1$  es  $NHSO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ) o  $NHSO_2$ -fenilo.

El compuesto para su uso en el que al menos uno de  $R_1$  es  $SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ).

35 El compuesto para su uso en el que  $R_3$  es arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes  $R_2$ , o en el que  $R_3$  es un sistema mono o bicíclico aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

40 El compuesto para su uso en el que el sistema aromático  $R_3$  es un hidrocarburo; o en el que el sistema aromático  $R_3$  es benceno o naftaleno; o en el que el sistema aromático  $R_3$  es un sistema heterocíclico que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o en el que el sistema aromático  $R_3$  es tiofeno, furano, piridina o pirrol.

El compuesto para su uso en el que cada aparición de  $R_2$  es independientemente:

45 alquilo  $C_1-C_6$ , opcionalmente sustituido con tienilo o fenoxilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno;

alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

50 fenilo;

tioalquilo  $C_1-C_6$ ;

55 tienilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

$NO_2$ ;

CN;

60  $NR_{10}R_{11}$ , en el que  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , o  $R_{10}$  y  $R_{11}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

halógeno;

65  $SO_2R_{12}$ , en el que  $R_{12}$  es un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener uno o más

heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

NHCOR<sub>17</sub>, en el que R<sub>17</sub> es:

- 5                                   alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con
- fenilo,
- halógeno,
- 10                                   fenilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxilo o halógeno, o
- heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o
- 15                                   fenilo o heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está
- opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxilo o SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.
- 20                                   El compuesto para su uso en el que R<sup>2</sup> representa NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; representa *N*-pirrol, *N*-piperidina, *N'*-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-*N*-piperazina o *N*-morfolina.
- El compuesto para su uso en el que L es un enlace.
- El compuesto para su uso en el que uno de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> es nitrógeno.
- 25                                   El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que todos de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> son CR<sub>1</sub>.

30                                   Alquilo puede representar cualquier cadena de alquilo. Alquilo incluye alquilo lineal y ramificado, saturado e insaturado, así como alquilo cíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Sin embargo, preferiblemente, cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, alquilo es saturado, lineal o ramificado y tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 8 átomos de carbono y más preferiblemente desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, un grupo particularmente preferido es cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35                                   Arilo puede representar cualquier sistema aromático. Preferiblemente, en los compuestos de fórmula I, arilo es un hidrocarburo aromático o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como constituyente de anillo además de carbono. Se prefieren heterociclos que contienen uno o dos heteroátomos. Los heterociclos aromáticos que pueden mencionarse incluyen furano, tiofeno, pirrol, piperidina.

40                                   De manera particularmente preferible, cuando arilo es un hidrocarburo aromático, arilo representa un sistema monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, por ejemplo fenilo o naftaleno.

45                                   Los heterociclos saturados e insaturados que pueden mencionarse incluyen aquéllos que contienen de 4 a 7 átomos de anillo, preferiblemente 5 ó 6 átomos de anillo, preferiblemente que contienen de uno a dos heteroátomos seleccionados de N, S y O. Los heterociclos que pueden mencionarse incluyen pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, piperazina y morfolina. Se prefieren particularmente heterociclos que contienen N, por ejemplo cuando NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> forma un anillo heterocíclico.

50                                   Los compuestos pueden usarse en un método para el tratamiento o la profilaxis de distrofia muscular de Duchenne en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable.

55                                   Los compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de DMD se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica.

60                                   Por tanto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que incluye preferiblemente menos del 80% p/p, más preferiblemente menos del 50% p/p, por ejemplo del 0,1 al 20%, de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

65                                   También se proporciona un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica de este tipo que comprende mezclar los componentes. Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que pueden usarse y diluyentes o portadores adecuados, son tal como siguen:

para inyección o infusión intravenosa, agua purificada o solución salina;

para composiciones de inhalación, lactosa gruesa;

5 para comprimidos, cápsulas y grageas, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, tierra de diatomeas, un azúcar tal como lactosa, dextrosa o manitol, talco, ácido esteárico, almidón, bicarbonato de sodio y/o gelatina;

para supositorios, ceras o aceites naturales o endurecidos.

10 Cuando el compuesto va a usarse en disolución acuosa, por ejemplo para infusión, puede ser necesario incorporar otros excipientes. En particular pueden mencionarse agentes quelantes o secuestrantes, antioxidantes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes modificadores del pH y agentes tamponantes.

15 Si se desea pueden evaporarse disoluciones que contienen un compuesto de fórmula I, por ejemplo mediante liofilización o secado por pulverización, para dar una composición sólida, que puede reconstituirse antes de su uso.

20 Cuando no está en disolución, el compuesto de fórmula I está preferiblemente en una forma que tiene una mediana de diámetro de masa de desde 0,01 hasta 10  $\mu\text{m}$ . Las composiciones también pueden contener agentes conservantes, estabilizantes y humectantes, solubilizantes adecuados, por ejemplo un polímero de celulosa soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o un glicol soluble en agua tal como propilenglicol, agentes edulcorantes y colorantes y aromatizantes. Cuando sea apropiado, las composiciones pueden formularse en forma de liberación sostenida.

25 El contenido de compuesto fórmula I en una composición farmacéutica es generalmente de aproximadamente el 0,01-aproximadamente el 99,9% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1-aproximadamente el 50% en peso, con respecto a la preparación total.

30 La dosis del compuesto de fórmula I se determina considerando la edad, el peso corporal, el estado de salud general, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de aclaramiento, la combinación de fármacos, el nivel de enfermedad para el que el paciente está entonces en tratamiento, y otros factores.

35 Aunque la dosis varía dependiendo de la enfermedad objetivo, el estado, el sujeto de administración, el método de administración y similares, para la administración oral como agente terapéutico para el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne en un paciente que padece una enfermedad de este tipo es de desde 0,01 mg – 10 g, preferiblemente de 0,1 - 100 mg, se administra preferiblemente en una única dosis o en 2 ó 3 partes al día.

La posible actividad de los compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de DMD puede demostrarse en los siguientes ensayos predictivos y exámenes.

40 1. Ensayo de indicador luciferasa (células H2K murinas)

45 La línea celular usada para el examen es una línea celular H2K de ratón *mdx* inmortalizada que se ha transfectado de manera estable con un plásmido que contiene un fragmento de  $\approx 5$  kb del promotor de utrofina A que incluye el primer exón no traducido unido a un gen indicador de luciferasa (véase la figura 1).

50 En condiciones de baja temperatura y medio que contiene interferón, las células permanecen como mioblastos. Éstas se siembran en placa en placas de 96 pocillos y se cultivan en presencia de compuesto durante tres días. Entonces se determina el nivel de luciferasa mediante lisis celular y lectura de la salida de luz a partir del gen de luciferasa expresado utilizando un luminómetro de placa.

En la figura 2 se muestra un ejemplo de la respuesta a la dosis farmacológica de compuestos en el ensayo.

55 2. Ratón *mdx*

60 Se priorizaron los datos obtenidos a partir de los datos de ADMET y se priorizaron los compuestos con la mejor actividad luciferasa *in vitro* y datos de ADMET razonables para las pruebas en el estudio de prueba de concepto de *mds* en el que el desenlace era identificar si cualquiera de los compuestos tenía la capacidad para aumentar los niveles de la proteína utrofina en músculo deficiente en distrofina en comparación con animales control dosificados sólo con vehículo.

65 Se les inyectó a dos animales 10 mg/kg de compuesto administrado por vía i.p. diariamente durante 28 días más controles de edad coincidente. Se tomaron muestras de músculo y se procesaron para el seccionado (para identificar aumentos en la tinción del sarcolema de utrofina) e inmunotransferencia de tipo Western (para identificar aumentos globales en niveles de utrofina).

La figura 3 muestra un ejemplo de secciones de músculo TA teñidas con anticuerpo específico para utrofina de ratón. La comparación con el músculo de *mdx* en el que se inyectó sólo vehículo muestra un aumento de la cantidad de utrofina unida al sarcolema.

5 También se extirparon músculos de los ratones tratados anteriormente y se procesaron para la inmunotransferencia de tipo Western y se tiñeron con anticuerpos específicos (véase la figura 4). De nuevo el uso de músculo en el que se dosificó COMP.-A muestra un aumento significativo en los niveles globales de utrofina presente tanto en el músculo de pata TA como en el diafragma. Ambos ratones expuestos a COMP.-A (V2 y V3) mostraron un aumento de los niveles de expresión de utrofina en comparación con el control.

10 Entonces se repitieron los datos de regulación por incremento positivos del primer estudio de 28 días en un estudio de 28 días con dos ratones adicional. Un total de tres compuestos diferentes han mostrado por duplicado la capacidad para aumentar el nivel de expresión de utrofina en el ratón *mdx* cuando se administraron diariamente por vía i.p. durante 28 días. Estos datos demuestran la capacidad de que el compuesto cuando se administra por vía i.p. provoca un aumento significativo en los niveles de utrofina encontrados en el músculo *mdx* y por tanto aporta la confianza de que este enfoque mejorará la enfermedad ya que todos los datos publicados hasta la fecha demuestran que cualquier aumento de los niveles de utrofina por encima de tres veces tiene efectos funcionales significativos sobre el músculo deficiente en distrofina.

#### 20 El mantenimiento de la línea celular indicadora H2K/mdx/Utro A

Se realizaron pases de la línea celular indicadora H2K/mdx/Utro A dos veces a la semana hasta  $\leq 30\%$  de confluencia. Se hicieron crecer las células a  $33^{\circ}\text{C}$  en presencia de un  $10\%$  de  $\text{CO}_2$ .

25 Para retirar los mioblastos para la siembra en placa, se incubaron con tripsina / EDTA hasta que empezó a desprenderse la monocapa.

Medio de crecimiento

30 DMEM Gibco 41966

FCS al  $20\%$

35 Pen./Estrep. al  $1\%$

Glutamina al  $1\%$

10 ml de extracto de embrión de pollo

40 Interferón (1276 905 Roche) añadido recién preparado  $10\ \mu\text{l}$  / 50 ml de medio

#### Ensayo de luciferasa para placas de 96 pocillos

45 Se sembraron en placa las células de la línea celular indicadora H2K/mdx/Utro A en placas de 96 pocillos (Falcon 353296, blancas, opacas) a una densidad de aproximadamente 5000 células/pocillo en  $190\ \mu\text{l}$  de medio de crecimiento normal. Entonces se incubaron las placas a  $33^{\circ}\text{C}$  en presencia de  $\text{CO}_2$  al  $10\%$  durante 24 h.

Se dosificaron compuestos añadiendo  $10\ \mu\text{l}$  de compuesto diluido a cada pocillo dando una concentración final de  $10\ \mu\text{M}$ . Entonces se incubaron las placas durante 48 h adicionales.

50 Entonces se lisaron las células *in situ* siguiendo los protocolos del fabricante (sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo (E2520) de Promega). Entonces se contó durante 10 segundos usando un luminómetro de placa (Victor1420).

#### 55 Almacenamiento de compuestos

Se almacenaron los compuestos para el examen a  $-20^{\circ}\text{C}$  como disoluciones madre  $10\ \text{mM}$  en DMSO al  $100\%$  hasta que se requirieron.

#### 60 Inyección de ratones *mdx* con compuestos

Se seleccionaron *mdx* de una colonia de cría para las pruebas. Se les inyectó a los ratones diariamente o bien vehículo o bien  $10\ \text{mg/kg}$  de compuesto usando la vía intraperitoneal (i.p.). Se pesaron los ratones y se diluyeron los compuestos en DMSO al  $5\%$ , Tween al  $0,1\%$  en PBS.

65 Se sacrificaron los ratones mediante dislocación cervical a los puntos de tiempo deseados y se extirparon los

músculos para el análisis.

Análisis de músculos

5 Inmunohistoquímica

Se diseccionaron los tejidos para el seccionado, se sumergieron en OCT (Bright Cryo-M-Bed) y se congelaron en isopentano enfriado con nitrógeno líquido. Se cortaron criosecciones de 8 µm no fijadas en un criostato de Bright, y se almacenaron a -80°C

10 Cuando estuvieron listas para la tinción, se bloquearon las secciones en suero de ternero fetal al 5% en PBS durante 30 min. Se diluyeron los anticuerpos primarios en reactivo de bloqueo y se incubaron sobre las secciones durante 1,5 h en una cámara húmeda, entonces se lavaron tres veces durante 5 min en PBS. También se diluyeron los anticuerpos secundarios en reactivo de bloqueo, se incubaron durante 1 h en la oscuridad en una cámara húmeda.  
15 Finalmente se lavaron las secciones tres veces durante 5 min en PBS y se montaron con cubreobjetos con Hydromount. Se analizaron los portaobjetos usando un microscopio fluorescente Leica.

Resultados

20 Se evalúa la actividad biológica usando el ensayo de indicador luciferasa en células H2K murinas y se clasifica tal como sigue:

+ hasta el 200% con respecto al control

25 ++ entre el 201% y el 300% con respecto al control

+++ entre el 301% y el 400% con respecto al control

30 ++++ por encima del 401% con respecto al control

Tabla 1: Compuestos preparados mediante métodos descritos en el presente documento

<b>Ejemplo</b>	<b>Nombre químico</b>	<b>Actividad</b>
1	N-(2-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
2	N-(2-(4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
6	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
7	3-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+
8	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
9	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++
10	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+++
11	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	++
12	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
13	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	++
19	4-cloro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
20	4-metoxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
22	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
23	4-cloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
24	4-metil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
25	4-metoxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
26	2-metoxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
27	4-(dimetilamino)-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
28	3,4-dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
29	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
30	3,5-dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+

ES 2 522 290 T3

31	4-fluoro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
32	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida	+
33	2-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida	+
34	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)cinamamida	+
35	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-1-naftamida	+
36	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-naftamida	+
37	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	++
39	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
40	4-cloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
41	4-metil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
42	4-metoxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
43	2-metoxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
44	4-(dimetilamino)-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
45	3,4-dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
46	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
47	3,5-dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
48	4-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
49	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida	+
50	2-fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	+
51	3-fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+
52	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)cinamamida	+
53	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	+
54	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
55	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+
56	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
57	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
58	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
59	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	++
60	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	++
61	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
62	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
63	4-cloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
64	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida	+
65	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida	+
66	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida	+
67	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida	++
68	3,4-dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
69	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
70	3,5-dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
71	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida	+
72	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida	+
73	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida	++
74	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida	+

ES 2 522 290 T3

75	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++
76	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
77	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	++
78	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
79	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
81	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
83	4-metoxi-N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
84	5-(etilsulfonil)-2-fenilbenzo[d]oxazol	++
86	2-fenilnafto[1,2-d]oxazol	
87	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
88	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
89	4-cloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
90	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida	+
91	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida	+
92	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida	+
93	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida	+
94	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
95	3,5-dicloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
96	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida	+
97	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida	++
98	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida	+
99	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
100	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	++
101	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
102	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
103	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
113	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
114	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
115	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++++
116	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
117	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+++
118	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
119	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
120	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	++
121	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
122	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
123	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
124	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	+
125	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
126	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+
127	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
128	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
134	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+



ES 2 522 290 T3

135	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	+++
136	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	+++
137	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++
138	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+
139	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
140	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
141	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
144	N,N-dietil-4-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)anilina	+
146	N,N-dietil-4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)anilina	++
160	3-metoksi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	++++
165	N-(2-bencilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida	+
170	N-(2-feniloxazolo[5,4-b]piridin-6-il)butiramida	+
179	5-(etilsulfonyl)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	++++
180	2-(4-clorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++++
193	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida	++
200	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
201	N-(2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
202	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
203	N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
204	N-(2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
207	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++++
208	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pivalamida	++
209	2,2,2-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
210	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pivalamida	++
211	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida	++
219	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilpropionamida	+++
220	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida	++
221	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bencenosulfonamida	+
225	N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
226	N-(2-o-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
227	N-(2-bencilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
228	N-(2-bencilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
229	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+++
230	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
231	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
233	4,4,4-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butanamida	+
235	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-il)butiramida	+
236	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-il)isobutiramida	+
239	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
240	1-fenil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)urea	+++
241	1-isopropil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)urea	+
242	N-(2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
243	N-(2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++

244	N-(2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
245	N-(2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
248	N-(2-ciclohexilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
249	N-(2-ciclohexilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
253	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida	+
254	3,3,3-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	++
255	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	++++
256	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)butiramida	++
257	N-(2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
258	N-(2-(4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
259	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida	+
260	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida	+
261	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida	+
265	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida	++++
266	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclobutanocarboxamida	+++
268	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
270	N-(2-(5-cloropiridin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
271	N-(2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
272	(S)-2-amino-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+++
273	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
275	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metilpropanotioamida	++
281	2-(4-clorofenil)-5-(isopropilsulfonil)benzo[d]oxazol	++++
285	3-morfolino-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+
293	2-(3-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++++
298	2-(2-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
300	N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
301	2-(3,4-diclorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
302	N-(2-fenetilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
304	2-(2,3-diclorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
309	N-(2-(1-feniletil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
310	2-(4-clorofenil)-5,6-metilendioxi-benzoxazol	+++
311	N-(2-(2,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
320	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilisobutiramida	++
323	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-metoxipropanamida	++++
340	N-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
341	N-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
342	N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
343	N-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
344	N-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
345	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	+++
346	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopentanocarboxamida	+
347	N-(5-cloro-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	++
349	N-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+

ES 2 522 290 T3

351	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida	++++
352	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	++++
353	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)ciclopropanocarboxamida	++
354	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	+++
355	N-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
361	2-(3,4-clorofenil)-5,6-metilendioxi-benzoxazol	+
362	(S)-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida	++
363	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	++++
364	N-(2-ciclopentilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
365	N-(4-(5-acetamidobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+
368	N-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
370	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	++++
373	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++++
374	N-(2-(4-acetamidofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
376	2,3-dicloro-N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
377	(S)-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-(metilamino)propanamida	+++
384	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
385	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
390	5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol	+++
391	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
392	2-ciclohexil-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
393	2-(5-cloropiridin-2-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
394	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++++
398	N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-clorobenzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	+
400	2-(4-clorofenil)-5-(metilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
409	2-(4-clorofenil)nafto[1,2-d]oxazol	++++
410	N-(2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
411	N-(2-(bifenil-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
412	N-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
413	N-(2-(6-bromonaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
415	N-(2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
416	N-(2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
418	5-(etilsulfonil)-2-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++++
419	N-(2-(furan-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
422	5-(etilsulfonil)-2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol	++++
423	5-(etilsulfonil)-2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol	++++
424	2-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
425	2-(4-ciclohexilfenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
426	2-(bifenil-4-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
427	5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol	+
429	5-(etilsulfonil)-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++
430	N-(2-(4-ciclohexilfenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
431	5-(etilsulfonil)-2-(6-fluoronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol	+

432	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++++
434	2-(3,4-diclorofenil)-5-(isopropilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+++
436	5-(etilsulfonyl)-2-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++
437	2-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)naftalen-1-ol	++++
438	2-(2-2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
441	5-(etilsulfonyl)-2-(5-metilfuran-2-il)benzo[d]oxazol	+++
442	N-(4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida	+++
443	5-(etilsulfonyl)-2-(4-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++++
444	5-(etilsulfonyl)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol	+++
445	2-(benzofuran-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++++
447	5-amino-2-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)fenol	++
455	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-3-il(etil)-fosfinato de metilo	++++

Tabla 2: Compuestos preparados mediante métodos análogos a los descritos en el presente documento, o mediante métodos de la bibliografía conocidos o adaptados por los expertos en la técnica.

459	<i>Nombre químico</i>	<i>Actividad</i>
466	1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3-fenilurea	+
467	1-metil-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)urea	+
468	2-cloro-N-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-ilcarbamoil)benzamida	+
517	N-(2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
519	N-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
570	2-butil-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
571	5-(etilsulfonyl)-2-propilbenzo[d]oxazol	+
572	2-etil-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
578	2-(4-clorofenil)-5-(propilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
668	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++

5

#### Parte experimental

Se realizó HPLC-UV-EM en una HPLC 321 de Gilson con la detección realizada por un DAD 170 de Gilson y un espectrómetro de masas AQA de Finnigan que funcionaba en modo de ionización por electropulverización. La columna de HPLC usada es una Gemini C18 150x4,6 mm de Phenomenex. Se realizó la HPLC preparativa en una 321 de Gilson con la detección realizada por un DAD 170 de Gilson. Se recogieron las fracciones usando un colector de fracciones 215 de Gilson. La columna HPLC preparativa usada es una Gemini C18 150x10 mm de Phenomenex y la fase móvil es acetonitrilo/agua.

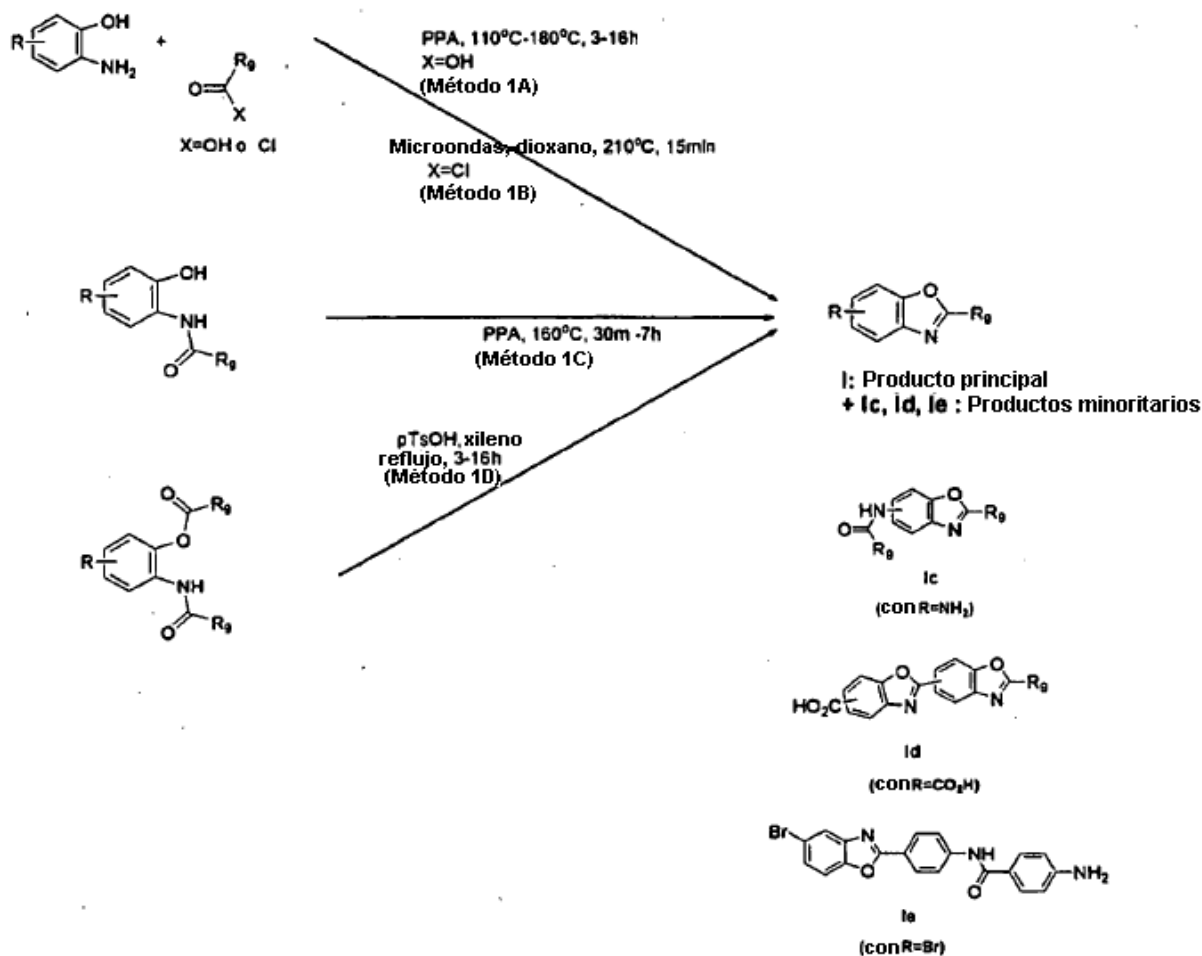
Se registraron los espectros de <sup>1</sup>H-RMN en un instrumento Bruker que funcionaba a 300 MHz. Se obtuvieron los espectros de RMN como disoluciones de CDCl<sub>3</sub> (indicadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm) o DMSO-D<sub>6</sub> (2,50 ppm). Cuando se notifican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se indican en hercios (Hz).

20

Se realizó la cromatografía en columna o bien mediante cromatografía ultrarrápida (40-65 μm de gel de sílice) o usando un sistema de purificación automatizado (sistema de purificación SP1™ de Biotage®). Se realizaron las reacciones en el microondas en un Initiator 8™ (Biotage).

Las abreviaturas usadas son DMSO (dimetilsulfóxido), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HCl (ácido clorhídrico), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), NaOH (hidróxido de sodio), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de sodio), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), STAB (triacetoxiborohidruro de sodio), THF (tetrahidrofurano).

25



Método 1A (Compuestos I)

5 2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (ejemplo comparativo)

A ácido polifosfórico a 110°C se le añadieron simultáneamente diclorhidrato de 2,4-diaminofenol (7,88 g, 40 mmol) y ácido benzoico (4,88 g, 40 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 180°C durante 3 h. Entonces se vertió la disolución en agua. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se recristalizó el producto en bruto en etanol/agua para proporcionar 8,15 g (97%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 5,17 min, MH<sup>+</sup> 211,1).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,15-8,12 (2H, m), 7,60-7,56 (3H, m), 7,42 (1H, d, J 8,7 Hz), 6,89 (1H, d, J 2,1 Hz), 6,68 (1H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,12 (2H, s)

Se prepararon todos los compuestos a continuación siguiendo el mismo método general y se purificaron o bien mediante trituración, recristalización o bien cromatografía en columna.

5-(Etilsulfonil)-2-fenilbenzo[d]oxazol

RT de CL-EM= 5,94 min, MH<sup>+</sup> 288,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,32 (1H, d, J 1,3 Hz), 8,26 (2H, dd, J 6,4 1,6 Hz), 8,10 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 7,72-7,64 (3H, m), 3,43-3,38 (2H, m), 1,14 (3H, t, J 7,4 Hz)

2-Fenilnafto[1,2-d]oxazol

RT de CL-EM= 8,75 min, MH<sup>+</sup> 246,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,48 (1H, d, J 8,1 Hz), 8,32-8,27 (2H, m), 8,14 (1H, d, J 8,1 Hz), 8,01 (2H, s), 7,78-7,72 (1H, m), 7,68-7,60 (4H, m)

Ácido 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico

RT de CL-EM= 4,41 min, MH<sup>+</sup> 240,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 13,00 (1H, a), 8,33 (1H, dd, J 1,6 0,5 Hz), 8,26-8,23 (2H, m),

## ES 2 522 290 T3

8,06 (1H, dd,  $J$  8,6 1. 7 Hz), 7,91 (1H, dd,  $J$  8,5 0,5 Hz), 7,72-7,62 (3H, m)

Ácido 2-(4-propilfenil)benzo[d]oxazol-5-carboxílico

- 5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 13,10 (1H, a), 8,30 (1H, dd,  $J$  1,5 0,4 Hz), 8,15 (2H, d,  $J$  8,3 Hz), 8,04 (1H, dd,  $J$  8,6 1,7 Hz), 7,88 (1H, d,  $J$  8,5 Hz), 7,47 (2H, d,  $J$  8,4 Hz), 2,68 (2H, t,  $J$  8,0 Hz), 1,70-1,62 (2H, m), 0,93 (3H, t,  $J$  7,5 Hz)

Ácido 2-(4-propilfenil)benzo[d]oxazol-6-carboxílico

- 10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 13,10 (1H, a), 8,27 (1H, dd,  $J$  1,5 0,5 Hz), 8,16 (2H, d,  $J$  8,3 Hz), 8,02 (1H, dd,  $J$  8,3 1,5 Hz), 7,88 (1H, dd,  $J$  8,3 0,5 Hz), 7,48 (2H, d,  $J$  8,4 Hz), 2. 68 (2H, t,  $J$  8,0 Hz), 1,72-1,58 (2H, m), 0,93 (3H, t,  $J$  7,5 Hz)

5-Cloro-2-fenilbenzo[d]oxazol

- 15 RT de CL-EM= 8,61 min,  $\text{MH}^+$  230,1;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,21 (2H, dd,  $J$  7,6 1,4 Hz), 7,94 (1H, d,  $J$  2,1 Hz), 7,86 (1H, d,  $J$  8,7 Hz), 7,72-7,60 (3H, m), 7,49 (1H, dd,  $J$  8,7 2,1 Hz)

6-Cloro-2-fenilbenzo[d]oxazol

- 20 RT de CL-EM= 9,00 min,  $\text{MH}^+$  230,1;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,22-8,18 (2H, m), 8,02 (1H, d,  $J$  1,9 Hz), 7,84 (1H, d,  $J$  8,5 Hz), 7,70-7,60 (3H, m), 7,48 (1H, dd,  $J$  8,5 2,0 Hz)

N,N-Dietil-4-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)anilina

- 25 RT de CL-EM= 7,45 min,  $\text{MH}^+$  358,9;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,13 (1H, dd,  $J$  1,3 0,4 Hz), 8,00 (2H, d,  $J$  9,1 Hz), 7,95 (1H, dd,  $J$  8,1 0,4 Hz), 7,83 (1H, dd,  $J$  8,4 1,8 Hz), 6,85 (2H, d,  $J$  9,2 Hz), 3,50-3,39 (6H, m), 1,23-1,04 (9H, m)

N,N-Dietil-4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)anilina

- 30 RT de CL-EM= 11,21 min,  $\text{MH}^+$  317,1;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,41 (1H, d,  $J$  8,3 Hz), 8,12-8,02 (3H, m), 7,94-7,86 (2H, m), 7,72-7,66 (1H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 6,85 (2H, d,  $J$  9,0 Hz), 3,44 (4H, c,  $J$  7,0 Hz), 1,15 (6H, t,  $J$  7,1 Hz)

5-(Etilsulfonyl)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol

- 35 RT de CL-EM= 6,46 min,  $\text{MH}^+$  302,0;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,28 (1H, d,  $J$  1,6 Hz), 8,14 (2H, d,  $J$  8,2 Hz), 8,06 (1H, d,  $J$  8,6 Hz), 7,94 (1H, dd,  $J$  8,6 1,7 Hz), 7,47 (2H, d,  $J$  8,1 Hz), 3,42-3,34 (2H, m), 2,44 (3H, s), 1,12 (3H, t,  $J$  7,3 Hz)

2-(4-Clorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol

- 40 RT de CL-EM= 6,63 min,  $\text{MH}^+$  322,1;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,39 (1H, d,  $J$  1,7 Hz), 8,27 (2H, d,  $J$  8,7 Hz), 8,00 (1H, dd,  $J$  8,5 1,8 Hz), 7,80 (1H, d,  $J$  8,5 Hz), 7,60 (2H, d,  $J$  8,6 Hz), 3,23 (2H, c,  $J$  7,6 Hz), 1. 36 (3H, t,  $J$  7,4 Hz)

2-(4-Clorofenil)-5-(isopropilsulfonyl)benzo[d]oxazol

- 45 RT de CL-EM= 6,98 min;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,29-8,24 (3H, m), 8,09 (1H, d,  $J$  8,6 Hz), 7,94 (1H, dd,  $J$  8,6 1,7 Hz), 7,74 (2H, d,  $J$  8,6 Hz), 3,56-3,50 (1H, m), 1,19 (6H, d,  $J$  6,8 Hz)

2-(3-Clorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol

- 50 RT de CL-EM= 6,78 min;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,34 (1H, d,  $J$  1,3 Hz), 8,23-8,20 (2H, m), 8,10 (1H, d,  $J$  8,6 Hz), 7,99 (1H, dd,  $J$  8,6 1,8 Hz), 7,80-7,76 (1H, m), 7,72-7,67 (1H, m), 3,40 (2H, c,  $J$  7,3 Hz), 1,13 (3H, t,  $J$  7,3 Hz)

2-(2-Clorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol

- 55 RT de CL-EM= 6,37 min;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,39 (1H, d,  $J$  1,6 Hz), 8,20 (1H, dd,  $J$  7,6 1,7 Hz), 8,12 (1H, d,  $J$  8,6 Hz), 8,01 (1H, dd,  $J$  8,6 1,8 Hz), 7,78-7,60 (3H, m), 1,14 (3H, t,  $J$  7,3 Hz)

2-(3,4-Diclorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol

- 60 RT de CL-EM= 7,25 min;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,39 (1H, d,  $J$  2,0 Hz), 8,35 (1H, d,  $J$  1,4 Hz), 8,19 (1H, dd,  $J$  8,4 2,0 Hz), 8,10 (1H, d,  $J$  8,6 Hz), 7,99 (1H, dd,  $J$  8,6 1,8 Hz), 7,94 (1H, d,  $J$  8,4 Hz), 3,41 (2H, c,  $J$  7,3 Hz), 1,13 (3H, t,  $J$  7,3 Hz)

2-(2,3-Diclorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol

- 65 RT de CL-EM= 6,80 min;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,42 (1H, d,  $J$  1,8 0,6 Hz), 8,17-8,13 (2H, m), 8,05-7,96 (2H, m), 7,65 (1H, t,  $J$  8,0 Hz), 3,41 (2H, c,  $J$  7,3 Hz), 1,14 (3H, t,  $J$  7,3 Hz)

## ES 2 522 290 T3

### 2-(4-Clorofenil)-5-(metilsulfonil)benzo[d]oxazol

5 RT de CL-EM= 6,43 min, MH<sup>+</sup> 308,2; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,43 (1H, dd, *J* 1,8 0,3 Hz), 8,28 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 8,05 (1H, dd, *J* 8,6 1,9 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 8,5 0,4 Hz), 7,61 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 3,18 (3H, s)

### 2-(4-Clorofenil)-5-(propilsulfonil)benzo[d]oxazol

10 RT de CL-EM=7,09 min, MH<sup>+</sup> 335,9; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (1H, dd, *J* 1,7 0,4 Hz), 8,27 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 8,00 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 8,5 0,4 Hz), 7,60 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 3,21-3,15 (2H, m), 1,89-1,76 (2H, m), 1,05 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

### 2-(4-Clorofenil)nafto[1,2-d]oxazol

15 RT de CL-EM= 9,55 min, MH<sup>+</sup> 280,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,47 (1H, dd, *J* 8,2 0,6 Hz), 8,29 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 8,17-8,13 (1H, m), 8,02 (2H, s), 7,78-7,70 (3H, m), 7,67-7,61 (1H, m)

### 5-(Etilsulfonil)-2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol

20 RT de CL-EM=6,14 min, MH<sup>+</sup> 339,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,69 (1H, dd, *J* 8,5 2,2 Hz), 8,52-8,43 (2H, m), 8,28-8,21 (2H, m), 8,16 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,09-8,04 (1H, m), 7,97-7,90 (1H, m), 7,82-7,76 (1H, m), 3,48-3,38 (2H, m), 1,15 (3H, td, *J* 7,3 1,3 Hz)

### 5-(Etilsulfonil)-2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol

25 RT de CL-EM= 6,05 min, MH<sup>+</sup> 339,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,65 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 9,31 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 8,40 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,31 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,17 (2H, dd, *J* 8,3 2,2 Hz), 8,02 (1H, dd, *J* 8,7 1,8 Hz), 8,00-7,93 (1H, m), 7,82-7,76 (1H, m), 3,43 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

### 2-(6-Bromonaftalen-2-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

30 RT de CL-EM= 7,86 min, MH<sup>+</sup> 418,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,95 (1H, m), 8,39-8,33 (3H, m), 8,21 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 8,17 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* 8,5 0,5 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* 8,6 1,8 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 3,41 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

### 2-(4-Ciclohexilfenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

35 RT de CL-EM= 8,56 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,29 (1H, dd, *J* 1,8 0,4 Hz), 8,17 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 8,07 (1H, dd, *J* 8,6 0,5 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,51 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 3,39 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 2,74-2,60 (1H, m), 1,84-1,71 (5H, m), 1,53-1,24 (5H, m), 1,13 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

### 2-(Bifenil-4-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

45 RT de CL-EM= 7,31 min, MH<sup>+</sup> 364,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,36-8,32 (3H, m), 8,11 (1H, dd, *J* 8,6 0,5 Hz), 8,00-7,95 (3H, m), 7,84-7,79 (2H, m), 7,57-7,43 (3H, m), 3,41 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,14 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

### 5-(Etilsulfonil)-2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol

50 RT de CL-EM= 7,03 min, MH<sup>+</sup> 338,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,41 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 8,52 (1H, dd, *J* 7,2 1,2 Hz), 8,44 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,30 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 8,17-8,12 (2H, m), 8,02 (1H, dd, *J* 8,6 1,8 Hz), 7,84-7,68 (3H, m), 3,43 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

### 5-(Etilsulfonil)-2-(6-fluoronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol

55 RT de CL-EM= 7,29 min, MH<sup>+</sup> 356,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,97 (1H, m), 8,37-8,32 (3H, m), 8,17 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 8,12 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* 8,6 1,6 Hz), 7,89 (1H, dd; *J* 10,0 2,0 Hz), 7,61 (1H, td, *J* 8,7 2,0 Hz), 3,41 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,14 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

### 2-(Benzo[b]tiofen-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

60 RT de CL-EM= 6,77 min, MH<sup>+</sup> 344,1; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,70 (1H, d, *J* 1,2 Hz), 8,27 (1H, dd, *J* 1,8 8 0,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* 8,5 1,5 Hz), 7,99 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 8,5 0,4 Hz), 7,52 (1H, d, *J* 5,5 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* 5,5 0,6 Hz), 3,12 (2H, c, *J* 7,4 Hz), 1,25 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

### 2-(3,4-Diclorofenil)-5-(isopropilsulfonil)benzo[d]oxazol

65

RT de CL-EM= 7,68 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,41 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,31 (1H, dd, J 1,8 0,4 Hz), 8,21 (1H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 8,11 (1H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 7,98-7,93 (2H, m), 3,59-3,50 (1H, m), 1,19 (6H, d, J 6,8 Hz)

5-(Etilsulfonil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol

5 RT de CL-EM= 7,71 min, MH<sup>+</sup> 342,2; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,03 (1H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 7,93-7,87 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,23-7,15 (1H, m), 3,11 (2H, c, J 7,4 Hz), 2,85-2,76 (4H, m), 1,81-1,76 (4H, m), 1,24 (3H, t, J 7,3 Hz)

10 5-Amino-1-(5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)fenol

RT de CL-EM= 5,99 min, MH<sup>+</sup> 319,2; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 10,88 (1H, s), 8,16 (1H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,84 (1H, dd, J 8,4 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, J 8,6 Hz), 6,31 (1H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 6,24 (2H, s), 6,20 (1H, d, J 2,1 Hz), 3,37 (2H, q, J 7,5 Hz), 1,12 (3H, t, J 7,3 Hz)

15 Método 1A (Compuestos lc)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida

20 RT de CL-EM= 4,64 min, MH<sup>+</sup> 317,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,67 (1H, s), 9,37 (1H, d, J 1,5 Hz), 9,16 (1H, d, J 1,6 Hz), 8,84-8,78 (2H, m), 8,56 (1H, dt, J 8,0 1,7 Hz), 8,36-8,32 (2H, m), 7,86 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,80 (1H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,70-7,58 (2H, m)

4-Metoxi-N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,25 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,16 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,00 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,72 (2H, s), 7,17 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,09 (2H, d, J 8,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,85 (3H, s)

N-(2-Bencilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida

30 RT de CL-EM= 6,22 min, MH<sup>+</sup> 343,1; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,70 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,30-7,15 (12H, m), 4,14 (2H, s), 3,63 (2H, s)

2,3-Dicloro-N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

35 RT de CL-EM= 8,09 min, MH<sup>+</sup> 450,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,84 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 1,7 Hz), 8,14 (1H, dd, J 8,9 1,5 Hz), 7,95 (1H, dd, J 8,1 1,6 Hz), 7,85 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,81 (1H, dd, J 8,0 1,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 7,65-7,50 (3H, m)

40 Método 1A (Compuestos ld)

Ácido 2'-(4-propilfenil)-2,6'-bibenzo[d]oxazol-6-carboxílico

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 13,20 (1H, a), 8,58 (1H, dd, J 1,5 0,4 Hz), 8,33-8,30 (2H, m), 8,19 (2H, d, J 8,2 Hz), 8,06-8,02 (2H, m), 7,93 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J 8,4 Hz), 2,69 (2H, t, J 7,8 Hz), 1,73-1,61 (2H, m), 0,94 (3H, t, J 7,4 Hz)

Método 1A (Compuestos le)

4-Amino-N-(4-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)benzamida (ejemplo comparativo)

50 RT de CL-EM= 6,87 min, MH<sup>+</sup> 408,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,14 (1H, s), 8,16 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,07-8,01 (3H, m), 7,79-7,74 (3H, m), 7,57 (1H, dd, J 8,6 2,0 Hz), 6,62 (2H, d, J 8,7 Hz), 5,86 (2H, s)

Método 1B (Compuestos l)

55 2-Bencil-5-nitrobenzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

A 2-amino-4-nitrofenol (300 mg, 1,95 mmol) en dioxano (2,5 ml) se le añadió cloruro de 2-fenilacetilo (290 µl, 2,15 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó el recipiente de reacción en el microondas a 210°C durante 15 min. Tras enfriar, se vertió la mezcla lentamente en hidróxido de sodio acuoso 1 M (50 ml) y se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de acetato de etilo/hexanos 1:7 v/v a acetato de etilo/hexanos 1:5 v/v) para proporcionar 165 mg (33%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,47 min, MH<sup>+</sup> 255,2).

65 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,60 (1H, d, J 2,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J 9,0 2,4 Hz), 7,95 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,43-7,27 (5H, m), 4,44 (2H, s)



Se prepararon todos los compuestos a continuación siguiendo el mismo método general. El cloruro de ácido usado era o bien un compuesto disponible comercialmente o bien se sintetizó a partir del ácido carboxílico correspondiente usando condiciones convencionales.

- 5 2-(4-Clorofenil)-5,6-metilendioxibenzoxazol  
 RT de CL-EM= 7,54 min, MH<sup>+</sup> 274,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,11 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,66 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,36 (1H, s), 6,13 (2H, s)
- 10 2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol[1,3]dioxol  
 RT de CL-EM= 8,70 min, MH<sup>+</sup> 307,9; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,18 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,91 (1H, dd, *J* 8,4 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,09 (1H, s), 6,99 (1H, s), 5,99 (2H, s)
- 15 5-(Etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 6,94 min, MH<sup>+</sup> 338,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,90 (1H, a), 8,34 (1H, d, *J* 1,4 Hz), 8,30 (1H, dd, *J* 8,6 1,7 Hz), 8,24-8,05 (4H, m), 7,99 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,73-7,64 (2H, m), 3,41 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, *J* 7,3 Hz)
- 20 2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 6,48 min, MH<sup>+</sup> 338,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,40 (1H, dd, *J* 1,7 0,5 Hz), 8,27-8,21 (1H, m), 8,14 (1H, dd, *J* 8,6 0,4 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* 8,6 1,8 Hz), 7,97-7,92 (1H, m), 7,51 (1H, td, *J* 8,0 1,0 Hz), 3,41 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,13 (3H, t, *J* 7,3 Hz)
- 25 2-Ciclohexil-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 6,57 min, MH<sup>+</sup> 293,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,20 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 7,97 (1H, dd, *J* 8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,6 1,8 Hz), 3,35 (2H, c, *J* 7,4 Hz), 3,13-3,04 (1H, m), 2,14-2,09 (2H, m), 1,82-1,58 (5H, m), 1,50-1,18 (3H, m), 1,10 (3H, t, *J* 7,4 Hz)
- 30 2-(5-Cloropiridin-2-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 5,92 min, MH<sup>+</sup> 323,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,91 (1H, d, *J* 2,4 Hz), 8,42-8,39 (2H, m), 8,25 (1H, dd, *J* 8,5 2,4 Hz), 8,16 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* 8,6 1,8 Hz), 3,41 (2H, c, *J* 7,2 Hz), 1,13 (3H, t, *J* 7,3 Hz)
- 35 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 6,09 min, MH<sup>+</sup> 332,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,26 (1H, dd, *J* 1,8 0,5 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* 8,5 0,5 Hz), 7,92 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,83 (1H, dd, *J* 8,2 1,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J* 1,6 Hz), 7,19 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 6,20 (2H, s), 3,39 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,3 Hz)
- 40 2-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 6,70 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,32 (1H, dd, *J* 1,8 0,5 Hz), 8,24 (1H, d, *J* 1,6 Hz), 8,16 (1H, dd, *J* 8,5 1,7 Hz), 8,09 (1H, dd, *J* 8,6 0,5 Hz), 7,97 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,71 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 3,40 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,13 (3H, t, *J* 7,4 Hz)
- 45 2-(5-(Etilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)naftalen-1-ol  
 RT de CL-EM= 7,77 min, MH<sup>+</sup> 353,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 12,24 (1H, s), 8,44-8,39 (2H, m), 8,19-7,98 (4H, m), 7,77-7,63 (3H, m), 3,42 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, *J* 7,3 Hz)
- 50 2-(Benzofuran-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol  
 RT de CL-EM= 6,47 min, MH<sup>+</sup> 328,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,61 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,31 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,22 (1H, dd, *J* 8,5 1,7 Hz), 8,19 (1H, d, *J* 2,2 Hz), 8,09 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* 8,5 1,9 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,19-7,17 (1H, m), 3,40 (2H, c, *J* 7,4 Hz), 1,15 (3H, t, *J* 7,3 Hz)
- 60 2-(4-Clorofenil)-N,N-dietilbenzo[d]oxazol-5-sulfonamida  
 RT de CL-EM= 7,75 min, MH<sup>+</sup> 364,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,26-8,21 (3H, m), 8,03 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* 8,6 1,8 Hz), 7,74 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 3,22 (4H, c, *J* 7,2 Hz), 1,06 (6H, t, *J* 7,2 Hz)
- 65

#### Método 1C (Compuestos I)

6-Nitro-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina (ejemplo comparativo)

- 5 A ácido polifosfórico a 165°C se le añadió N-(5-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)benzamida (300 mg, 1,16 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 165°C durante 30 min. Entonces se vertió la disolución en agua. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se disolvió en dietil éter, se filtró a través de alúmina y se evaporó para proporcionar 9 mg (3%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,31 (1H, d, *J* 2,5 Hz), 9,12 (1H, d, *J* 2,5 Hz), 8,32-8,27 (2H, m), 7,79-7,67 (3H, m)

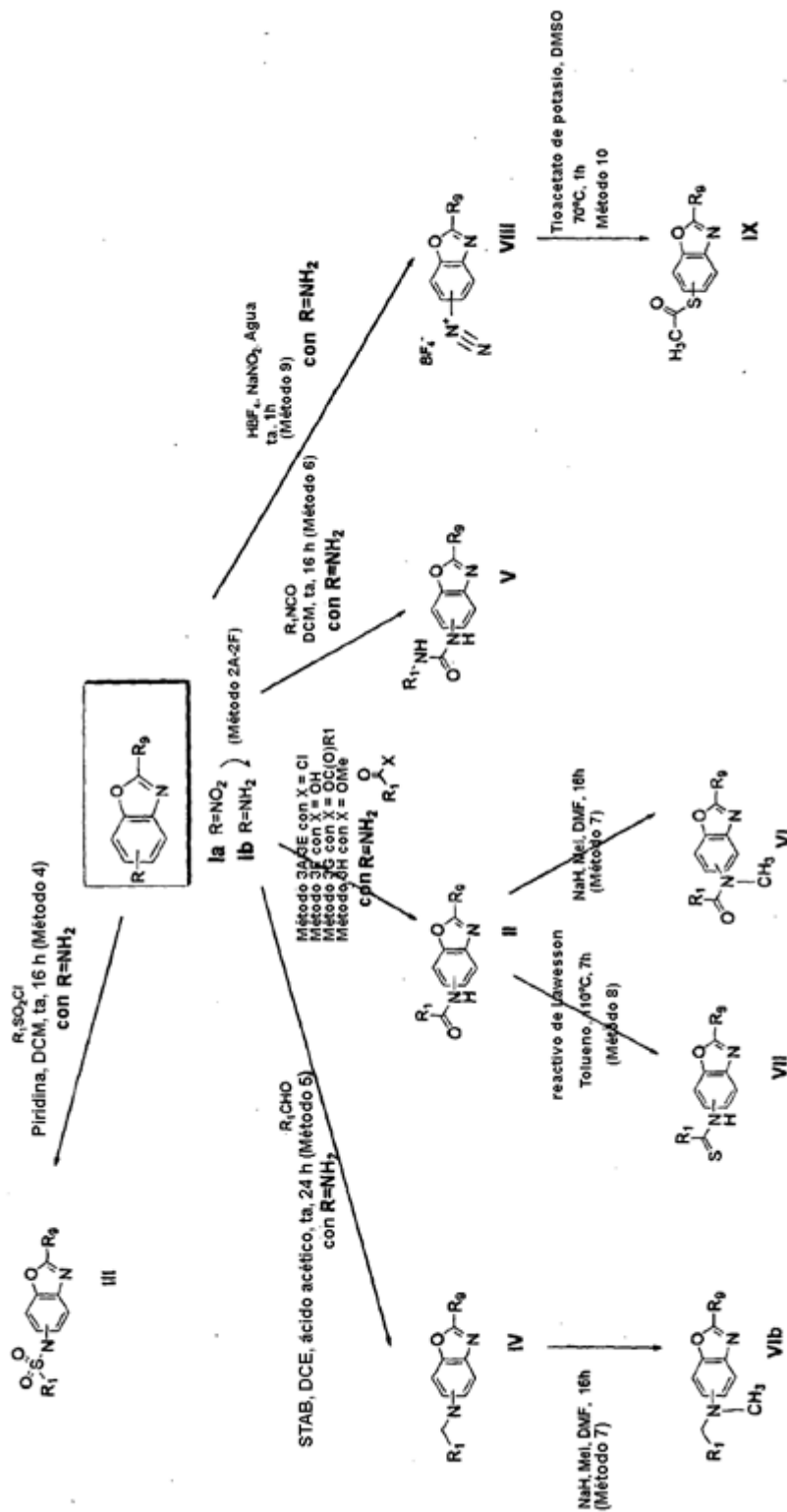
10

Método 1D (Compuestos I)

2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dimetilbenzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

- 15 Se calentó una suspensión de 2,4-difluorobenzoato de 2-(2,4-difluorobenzamido)-4,5-dimetilfenilo (90 mg, 0,22 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (82 mg, 0,43 mmol) en xileno (2 ml) a reflujo durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la disolución con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio seguido por salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:15 v/v para proporcionar 36 mg (64%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 7,81 min, MH<sup>+</sup> 260,0)
- 20

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,30-8,22 (1H, m), 7,63-7,52 (3H, m), 7,39-7,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,35 (3H, s)



Método 2A (Compuestos Ib)

5 2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-amina (ejemplo comparativo)

A 5-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (4,8 g, 18,90 mmol) en acetato de etilo/ácido acético (250 ml/1 ml) se le añadió paladio sobre carbono (480 mg). Se purgó el recipiente de reacción tres veces con nitrógeno, seguido por hidrógeno tres veces y entonces se dejó con agitación bajo hidrógeno durante 16 h. Finalmente se purgó el recipiente de

reacción tres veces con nitrógeno, antes de la filtración sobre un lecho de Celite<sup>®</sup>, que se lavó con acetato de etilo. Se lavó la disolución orgánica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, seguido por salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 2,5 g (60%) del compuesto del título.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,02 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,39 (3H, d, *J* 8,5 Hz), 6,86 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 6,65 (1H, dd, *J* 8,7 2,2 Hz), 5,09 (2H, s), 2,40 (3H, s)

Método 2B (Compuestos Ib)

- 10 Igual que el método 2A, excepto porque se usó etanol en lugar de acetato de etilo/ácido acético. Tras la evaporación de los disolventes, se llevó el material a HCl 2 M, se desechó el precipitado resultante y se basificó la disolución con NaOH 2 N para proporcionar el compuesto del título como un precipitado.

2-Fenilbenzo[d]oxazol-6-amina (ejemplo comparativo)

- 15 RT de CL-EM= 5,93 min, MH<sup>+</sup> 211,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,10-8,07 (2H, m), 7,58-7,54 (3H, m), 7,42 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 6,83 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 6,65 (1H, dd, *J* 8,5 2,0 Hz), 5,46 (2H, s)

Método 2C (Compuestos Ib)

- 20 2-(4-(Trifluorometoxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina (ejemplo comparativo)

A 5-nitro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]oxazol (850 mg, 2,62 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió formiato de amonio (827 mg, 13,1 mmol) y paladio sobre carbono (85 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, entonces se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> y se lavó con acetato de etilo. Se lavó la disolución orgánica con agua, seguido por salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 434 mg (56%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,51 min, MH<sup>+</sup> 294,9).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,25 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,44 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 6,89 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 6,70 (1H, dd, *J* 8,7 2,3 Hz), 5,16 (2H, s)

Método 2D (Compuestos Ib)

- 35 2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-4-amina (ejemplo comparativo)

A 4-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (330 mg, 1,30 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) (1,23 g, 6,5 mmol). Se agitó la suspensión a 70°C durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la disolución en hielo/agua y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Entonces se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (500 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 188 mg (65%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,76 min, MH<sup>+</sup> 225,1).

- <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,04 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,41 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 7,07 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 6,85 (1H, dd, *J* 8,0 0,8 Hz), 6,55 (1H, dd, *J* 8,0 0,8 Hz), 5,67 (2H, s), 2,41 (3H, s)

Método 2E (Compuestos Ib)

2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-6-amina (ejemplo comparativo)

50 A 6-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (2,1 g, 8,27 mmol) en etanol:agua 2:1 v/v (60 ml) a 70°C se le añadieron polvo de hierro (2,14 g, 38,3 mmol) y cloruro de amonio (819 mg, 15,3 mmol). Se agitó la suspensión a reflujo durante 16 h. Tras enfriar, se filtró la disolución a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> y se lavó con etanol. Tras la evaporación del disolvente, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:3 v/v para proporcionar 70 mg (4%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,12 min, MH<sup>+</sup> 223,1).

- <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,97 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,40-7,36 (3H, m), 6,82 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 6,64 (1H, dd, *J* 8,5 2,0 Hz), 5,41 (2H, s), 2,39 (3H, s)

Método 2F (Compuestos Ib)

Igual que el método 2E, excepto porque se usó THF:agua (2:1 v/v) en lugar de etanol:agua (2:1 v/v).

2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-amina (ejemplo comparativo)

- 65 RT de CL-EM= 7,12 min, MH<sup>+</sup> 278,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,22 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* 8,4 2,0 Hz), 7,83 (1H,

d, *J* 8,4 Hz), 7,44 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 6,82 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 6,68 (1H, dd, *J* 8,6 2,0 Hz), 5,57 (2H, s)

### Método 3A (Compuestos II)

#### 5 3-Fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida

A una disolución de 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (50 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 3-fenilpropanoilo (44,1 mg, 0,26 mmol) seguido inmediatamente por diisopropiltilamina (82 µl, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió diclorometano y se lavó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se disolvió el sólido resultante en metanol, se hizo pasar a través de una columna eliminadora ácida (amina cuaternaria a base de sílice SPE-AX de Biotage®) y entonces se evaporó para proporcionar 61,1 mg (75%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,45 min, MH<sup>+</sup> 343,2).

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,11 (1H, s), 8,22-8,15 (3H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,66-7,59 (3H, m), 7,51 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 7,33-7,17 (5H, m), 2,96 (2H, t, *J* 7,2 Hz), 2,67 (2H, t, *J* 7,1 Hz)

Se prepararon todos los compuestos a continuación siguiendo el mismo método general.

#### 20 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida

RT de CL-EM= 5,16 min, MH<sup>+</sup> 253,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,14 (1H, s), 8,21-8,14 (3H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,65-7,60 (3H, m), 7,51 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,09 (3H, s)

#### 25 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida

RT de CL-EM= 5,49 min, MH<sup>+</sup> 267,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,21-8,16 (3H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,66-7,61 (3H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,37 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

#### 30 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 5,78 min, MH<sup>+</sup> 281,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,21-8,16 (3H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,64-7,60 (3H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,33 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,69-1,61 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

#### 35 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

RT de CL-EM= 6,21 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1 H, s), 8,21-8,16 (3H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,65-7,60 (3H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,35 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,66-1,58 (2H, m), 1,39-1,31 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

#### 40 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 5,79 min, MH<sup>+</sup> 281,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,02 (1H, s), 8,22-8,18 (3H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,66-7,60 (3H, m), 7,55 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,67-2,58 (1H, m), 1,14 (6H, s)

#### 45 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida

RT de CL-EM= 5,82 min, MH<sup>+</sup> 305,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,42 (1H, s), 8,26-8,20 (3H, m), 7,97 (1H, dd, *J* 1,7 0,8 Hz), 7,77 (2H, d, *J* 1,3 Hz), 7,66-7,62 (3H, m), 7,38 (1H, d, *J* 3,4 Hz), 6,73 (1H, dd, *J* 3,4 1,7 Hz)

#### 50 4-Cloro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 7,23 min, MH<sup>+</sup> 363,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,55 (1H, s), 8,32-8,31 (1H, m), 8,17 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,84-7,77 (2H, m), 7,70 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 2,49 (3H, s)

#### 55 4-Metoxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 6,41 min, MH<sup>+</sup> 359,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,17 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 8,07 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,81 (2H, s), 7,51 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 7,16 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 3,17 (3H, s), 2,49 (3H, s)

### 60 Método 3B (Compuestos II)

Igual que el método 3A, excepto porque en lugar de diisopropilamina, se usó trietilamina como base.

#### 65 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida

## ES 2 522 290 T3

- RT de CL-EM= 5,46 min, MH<sup>+</sup> 316,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,76 (1H, s), 8,88 (2H, d, *J* 5,9 Hz), 8,36 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,31-8,27 (2H, m), 7,97 (2H, d, *J* 6,1 Hz), 7,90-7,80 (2H, m), 7,73-7,68 (3H, m)
- 5 4-Cloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 7,07 min, MH<sup>+</sup> 349,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,57 (1 H, s), 8,35-8,34 (1H, m), 8,30-8,27 (2H, m), 8,09 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,88-7,80 (2H, m), 7,72-7,67 (5H, m)
- 10 4-Metil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 6,80 min, MH<sup>+</sup> 329,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,41 (1H, s), 8,37-8,35 (1H, m), 8,30-8,26 (2H, m), 7,98 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,84 (2H, s), 7,72-7,67 (3H, m), 7,43 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,47 (3H, s)
- 15 4-Metoxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM=6,37 min, MH<sup>+</sup> 345,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,33 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,30-8,26 (2H, m), 8,06 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,83 (2H, s), 7,71-7,67 (3H, m), 7,14 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 3,92 (3H, s)
- 20 2-Metoxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 7,06 min, MH<sup>+</sup> 345,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,37 (1H, s), 8,38-8,36 (1H, m), 8,30-8,26 (2H, m), 7,84-7,56 (7H, m), 7,27 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,14 (1H, t, *J* 7,3 Hz), 3,99 (3H, s)
- 25 4-(Dimetilamino)-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 6,63 min, MH<sup>+</sup> 358,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,10 (1H, s), 8,35-8,34 (1H, m), 8,30-8,26 (2H, m), 7,96 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,82-7,80 (2H, m), 7,71-7,68 (3H, m), 6,84 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 3,08 (6H, s)
- 30 3,4-Dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 7,95 min, MH<sup>+</sup> 382,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,63 (1H, s), 8,37-8,26 (4H, m), 8,04 (1H, dd, *J* 8,4 2,1 Hz), 7,92-7,78 (3H, m), 7,73-7,65 (3H, m)
- 35 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida
- RT de CL-EM= 7,19 min, MH<sup>+</sup> 383,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,72 (1H, s), 8,37-8,24 (5H, m), 8,00 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,74-7,67 (3H, m)
- 40 3,5-Dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 8,30 min, MH<sup>+</sup> 382,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,67 (1H, s), 8,33-8,26 (3H, m), 8,09 (2H, d, *J* 2,1 Hz), 7,96 (1H, t, *J* 2,0 Hz), 7,89-7,78 (2H, m), 7,72-7,67 (3H, m)
- 45 4-Fluoro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- RT de CL-EM= 6,53 min, MH<sup>+</sup> 333,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,50 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, m), 8,39-8,26 (2H, m), 8,16-8,11 (2H, m), 7,86-7,79 (2H, m), 7,71-7,65 (3H, m), 7,45 (2H, t, *J* 8,8 Hz)
- 50 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida
- RT de CL-EM= 7,74 min, MH<sup>+</sup> 391,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,55 (1H, s), 8,39-8,38 (1H, m), 8,31-8,27 (2H, m), 8,17 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,93 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,86-7,83 (4H, m), 7,72-7,69 (3H, m), 7,62-7,50 (3H, m)
- 55 2-Fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida
- RT de CL-EM= 6,32 min, MH<sup>+</sup> 329,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,42 (1H, s), 8,27-8,21 (3H, m), 7,78 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,71-7,65 (3H, m), 7,61 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 7,45-7,30 (5H, m), 3,75 (2H, s)
- 60 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)cinamamida
- RT de CL-EM= 6,86 min, MH<sup>+</sup> 341,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,48 (1H, s), 8,37 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,29-8,26 (2H, m), 7,83 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,73-7,67 (7H, m), 7,56-7,48 (3H, m), 6,93 (1H, d, *J* 15,6Hz)
- 65 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-1-naftamida
- RT de CL-EM= 7,07 min, MH<sup>+</sup> 365,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,82 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,31-8,28 (3H, m), 8,18-8,10 (2H,

## ES 2 522 290 T3

m), 7,88-7,83 (3H, m), 7,73-7,65 (6H, m)

N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-naftamida

- 5 RT de CL-EM= 7,37 min, MH<sup>+</sup> 365,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,69 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,31-8,28 (2H, m), 8,20-8,08 (4H, m), 7,90-7,88 (2H, m), 7,75-7,68 (5H, m)

N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida

- 10 RT de CL-EM= 6,31 min, MH<sup>+</sup> 321,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,47 (1H, s), 8,30-8,26 (3H, m), 8,12 (1H, dd, *J* 3,8 1,1 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* 5,0 1,1 Hz), 7,85 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,77 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 7,73-7,65 (3H, m), 7,33-7,30 (1H, m)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 15 RT de CL-EM= 5,63 min, MH<sup>+</sup> 315,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,53 (1H, s), 9,45-9,42 (1H, m), 8,88 (1H, dd, *J* 4,9 1,6 Hz), 8,62 (1H, dt, *J* 8,0 1,8 Hz), 8,42-8,40 (1H, m), 8,06 (2H, dd, *J* 6,6 1,2 Hz), 7,88 (2H, s), 7,75-7,59 (4H, m)

4-Cloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 20 RT de CL-EM= 6,12 min, MH<sup>+</sup> 349,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,58 (1H, s), 9,43-9,42 (1H, m), 8,89-8,87 (1H, m), 8,64-8,59 (1H, m), 8,40-8,38 (1H, m), 8,09 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,91-7,83 (2H, m), 7,76-7,69 (3H, m)

4-Metil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 25 RT de CL-EM= 5,91 min, MH<sup>+</sup> 330,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,43 (1H, s), 9,43 (1H, dd, *J* 2,1 0,9 Hz), 8,88 (1H, dd, *J* 4,8 1,6 Hz), 8,61 (1H, dt, *J* 8,0 1,9 Hz), 8,40 (1H, t, *J* 1,2 Hz), 7,98 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,87 (2H, d, *J* 1,2 Hz), 7,75-7,70 (1H, m), 7,43 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,47 (3H, s)

4-Metoxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 30 RT de CL-EM= 5,64 min, MH<sup>+</sup> 345,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,37 (1H, s), 9,45 (1H, dd, *J* 1,6 0,8 Hz), 8,90 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,63 (1H, dt, *J* 8,0 1,9 Hz), 8,41 (1H, t, *J* 1,2 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,88 (2H, d, *J* 1,2 Hz), 7,77-7,72 (1H, m), 7,17 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 3,94 (3H, s)

- 35 2-Metoxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 6,02 min, MH<sup>+</sup> 345,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,33 (1H, s), 9,38-9,36 (1H, m), 8,82 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,55 (1H, dt, *J* 8,0 1,8 Hz), 8,36-8,34 (1H, m), 7,82-7,73 (2H, m), 7,69-7,65 (2H, m), 7,57-7,50 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,09 (1H, t, *J* 7,6 Hz), 3,93 (3H, s)

- 40 4-(Dimetilamino)-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
- 45 RT de CL-EM= 5,82 min, MH<sup>+</sup> 358,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,13 (1H, s), 9,45 (1H, dd, *J* 2,3 0,9 Hz), 8,88 (1H, dd, *J* 4,8 1,6 Hz), 8,64-8,59 (1H, m), 8,40-8,39 (1H, m), 7,97 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,86-7,85 (2H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 6,86 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,08 (6H, s)

3,4-Dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 50 RT de CL-EM= 6,78 min, MH<sup>+</sup> 383,5; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,66 (1H, s), 9,43 (1H, d, *J* 2,1 0,6 Hz), 8,88 (1H, dd, *J* 4,8 1,6 Hz), 8,61 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 8,32 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 8,04 (1H, dd, *J* 8,4 2,1 Hz), 7,92-7,82 (3H, m), 7,75-7,71 (1H, m)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida

- 55 RT de CL-EM= 6,32 min, MH<sup>+</sup> 383,6; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,68 (1H, s), 9,37 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 8,82 (1H, dd, *J* 4,9 1,5 Hz), 8,56 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,34 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,20 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,95 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,88-7,79 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m)

3,5-Dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 60 RT de CL-EM= 7,06 min, MH<sup>+</sup> 383,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,69 (1H, s), 9,43-9,41 (1H, m), 8,88 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,61 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,09 (2H, d, *J* 1,9 Hz), 7,96-7,82 (3H, m), 7,75-7,71 (1H, m)

4-Fluoro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

- 65 RT de CL-EM= 5,70 min, MH<sup>+</sup> 334,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,47 (1H, s), 9,38-9,36 (1H, m), 8,82 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz),

## ES 2 522 290 T3

8,56 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,33-8,32 (1H, m), 8,11-8,06 (2H, m), 7,85-7,80 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,40 (2H, t, *J* 8,9 Hz)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida

5

RT de CL-EM= 6,78 min, MH<sup>+</sup> 391,6;

2-Fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida

10 RT de CL-EM= 5,63 min, MH<sup>+</sup> 329,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,46 (1H, s), 9,41-9,39 (1H, m), 8,87 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,59 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,82 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,64 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,44-7,30 (5H, m), 3,75 (2H, s)

3-Fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida

15

RT de CL-EM= 5,84 min, MH<sup>+</sup> 343,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,14 (1H, s), 9,35-9,34 (1H, m), 8,81 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,53 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,69-7,63 (1H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,33-7,17 (5H, m), 2,95 (2H, t, *J* 7,6 Hz), 2,67 (2H, t, *J* 8,0 Hz)

20 N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)cinamamida

RT de CL-EM= 6,03 min, MH<sup>+</sup> 342,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,46 (1H, s), 9,37-9,35 (1H, m), 8,82 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,55 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,35 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,69-7,63 (5H, m), 7,49-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, *J* 15,8 Hz)

25

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida

RT de CL-EM= 4,97 min, MM<sup>+</sup> 267,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 9,34 (1H, dd, *J* 2,2 0,7 Hz), 8,81 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,53 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,68-7,63 (1H, m), 7,57 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,37 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

30

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 5,26 min, MH<sup>+</sup> 281,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,17 (1H, s), 9,43 (1H, dd, *J* 2,2 0,7 Hz), 8,89 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,62 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,76-7,72 (1H, m), 7,65 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,42 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,80-1,67 (2H, m), 1,03 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

35

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

RT de CL-EM= 5,60 min, MH<sup>+</sup> 296,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 9,36-9,33 (1H, m), 8,81 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,53 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,20 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,648-7,64 (1H, m), 7,57 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,35 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,66-1,56 (2H, m), 1,42-1,29 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

40

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 5,22 min, MH<sup>+</sup> 282,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,11 (1H, s), 9,41 (1H, dd, *J* 2,2 0,7 Hz), 8,87 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,60 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,74-7,69 (1H, m), 7,65 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 2,70 (1H, t, *J* 6,8 Hz), 1,20 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

45

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida

RT de CL-EM= 5,23 min, MH<sup>+</sup> 305,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,41 (1H, s), 9,37 (1H, dd, *J* 2,2 0,8 Hz), 8,82 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,55 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,30 (1H, t, *J* 1,3 Hz), 7,97 (1H, dd, *J* 1,7 0,8 Hz), 7,82-7,81 (2H, m), 7,69-7,64 (1H, m), 7,37 (1H, dd, *J* 3,5 0,8 Hz), 6,74 (1H, dd, *J* 3,5 1,7 Hz)

50

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida

RT de CL-EM= 5,55 min, MH<sup>+</sup> 322,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,44 (1H, s), 9,37 (1H, dd, *J* 2,2 0,8 Hz), 8,82 (1H, dd, *J* 4,9 1,7 Hz), 8,56 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,28 (1H, t, *J* 1,3 Hz), 8,06 (1H, dd, *J* 1,7 0,8 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* 5,0 1,0 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,77-7,73 (1H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,26 (1H, dd, *J* 5,0 1,2 Hz)

60

N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 6,82 min, MH<sup>+</sup> 314,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,43 (1H, s), 8,31-8,30 (1H, m), 8,25-8,20 (2H, m), 8,02-7,98 (2H, m), 7,79 (2H, d, *J* 1,2 Hz), 7,65-7,53 (6H, m)

65



## ES 2 522 290 T3

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida

5 RT de CL-EM= 6,55 min, MH<sup>+</sup> 386,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,57 (1H, s), 9,14 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 8,78 (1H, dd, *J* 4,8 1,6 Hz), 8,33 (1H, dt, *J* 8,0 2,0 Hz), 8,14 (1H, d, *J* 1. 8 Hz), 7,96 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,70-7,52 (3H, m), 6,82 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,50-3,41 (4H, m), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida

10 RT de CL-EM= 6;63 min, MH<sup>+</sup> 386,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,69 (1H, s), 8,87 (2H, d, *J* 6,1 Hz), 8,20 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 8,04 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,96 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 7,77-7,69 (2H, m), 6,89 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,50-3,46 (4H, m), 1,21 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

15 RT de CL-EM= 7,84 min, MH<sup>+</sup> 386,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,43 (1H, s), 8,22-8,20 (1H, m), 8,06-8,01 (4H, m), 7,72 (2H, d, *J* 1,2 Hz), 7,68-7,58 (3H, m), 6,89 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,51 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1. 21 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

4-Cloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

20 RT de CL-EM= 8,60 min, MH<sup>+</sup> 419,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,44 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,00-7,95 (4H, m), 7,66-7,62 (4H, m), 6,82 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,45 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida

25 RT de CL-EM= 8,28 min, MH<sup>+</sup> 400,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,28 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 8,03 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,65 (2H, d, *J* 1,2 Hz), 7,36 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 6,82 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 2,40 (3H, s), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida

30 RT de CL-EM= 7,86 min, MH<sup>+</sup> 416,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,20 (1H, s), 8,13-8,12 (1H, m), 8,00-7,95 (4H, m), 7,64 (2H, d, *J* 1,3 Hz), 7,07 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 6,82 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,85 (3H, s), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

35 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida

40 RT de CL-EM= 8,69 min, MH<sup>+</sup> 416,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,24 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 7,96 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,68-7,49 (4H, m), 7,19 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 6,83 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,92 (3H, s), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida

45 RT de CL-EM= 8,08 min, MH<sup>+</sup> 429,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,98 (1H, s), 8,13 (1 H, s), 7,96 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,90 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,64-7,61 (2H, m), 6,84-6,76 (4H, m), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 3,01 (6H, s), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

3,4-Dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

50 RT de CL-EM= 9,66 min, MH<sup>+</sup> 453,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,52 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,98-7,94 (3H, m), 7,85 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,70-7,60 (2H, m), 6,82 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,45 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida

55 RT de CL-EM= 8,87 min, MH<sup>+</sup> 454,4; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,60 (1H, s), 8,20-8,15 (3H, m), 7,99-7,93 (4H, m), 7,70-7,63 (2H, m), 6. 83 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,45 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

3,5-Dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

60 RT de CL-EM= 10,25 min, MH<sup>+</sup> 453,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,63 (1H, s), 8,21-8,19 (1H, m), 8,09 (2H, d, *J* 1,9 Hz), 8,05 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,97 (1H, t, *J* 1,9 Hz), 7,78-7,69 (2H, m), 6,91 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,50 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,23 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida

65 RT de CL-EM= 7,95 min, MH<sup>+</sup> 404,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,38 (1H, s), 8,13-8,12 (1H, m), 8,09-8,04 (2H, m), 7,96 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,68-7,61 (2H, m), 7,39 (2H, t, *J* 8,9 Hz), 6,82 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,45 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

## ES 2 522 290 T3

7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida

5 RT de CL-EM= 9,67 min, MH<sup>+</sup> 461,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,42 (1H, s), 8,18-8,17 (1H, m), 8,09 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,98 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,87 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,78 (2H, d, *J* 7,1 Hz), 7,71-7,65 (2H, m), 7,45-7,41 (3H, m), 6,82 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,45 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida

10 RT de CL-EM= 7,70 min, MH<sup>+</sup> 400,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,29 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,94 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,59 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,45-7,23 (6H, m), 6,81 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,67 (2H, s), 3,43 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,14 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

15 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida

RT de CL-EM= 8,10 min, MH<sup>+</sup> 413,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 7,99 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,94 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,58 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,40 (1H, dd, *J* 8,7 2,0 Hz), 7,36-7,17 (5H, m), 6,82 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 2,94 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 2,65 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

20 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida

RT de CL-EM= 6,79 min, MH<sup>+</sup> 338,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,11 (1H, s), 8,07 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,99 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 6,87 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,49 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 2,41 (2H, c, *J* 7,5 Hz), 1,24-1,14 (9H, m)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

30 RT de CL-EM= 7,24 min, MH<sup>+</sup> 352,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,97 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,95 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,58 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 6,81 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 2,31 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,68-1,58 (2H, m), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

35 RT de CL-EM= 7,84 min, MH<sup>+</sup> 366,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,98 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,95 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,58 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 6,81 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,44 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 2,33 (2H, t, *J* 7,5 Hz), 1,65-1,55 (2H, m), 1,41-1,28 (2H, m), 1,15 (6H, t, *J* 7,0 Hz), 0,91 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

40 RT de CL-EM= 7,25 min, MH<sup>+</sup> 352,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,99 (1H, s), 8,08 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,01 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 6,88 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 3,50 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 2,70-2,64 (1H, m), 1,24-1,17 (12H, m)

45 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida

RT de CL-EM= 7,77 min, MH<sup>+</sup> 392,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,41 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,12 (1H, dd, *J* 3,8 1,0 Hz), 8,04 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* 4,9 1,0 Hz), 7,73 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,66 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 7,34-7,30 (1H, m), 6,90 (2H, d, *J* 9,2 Hz), 3,51 (4H, c, *J* 7,0 Hz), 1,22 (6H, t, *J* 7,0 Hz)

50 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida

RT de CL-EM= 6,36 min, MH<sup>+</sup> 350,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,71 (1H, s), 8,82 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 8,32-8,30 (1H, m), 8,22 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,90 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 7,85-7,79 (2H, m), 7,71 (2H, d, *J* 8,6 Hz)

55 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 7,67 min, MH<sup>+</sup> 349,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,46 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,22 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 8,01-7,98 (2H, m), 7,79 (2H, d, *J* 1,1 Hz), 7,71 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,65-7,50 (3H, m)

60 4-Cloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 8,51 min, MH<sup>+</sup> 383,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,52 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,22 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 8,03 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,82-7,77 (2H, m), 7,71 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, *J* 8,4 Hz)

65 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida

## ES 2 522 290 T3

RT de CL-EM= 8,21 min, MH<sup>+</sup> 362,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,36 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,22 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,78 (2H, d, *J* 1,3 Hz), 7,71 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,37 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,41 (3H, s)

5 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida

RT de CL-EM= 7,62 min, MH<sup>+</sup> 378,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,28 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,22 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,99 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,77 (2H, s), 7,70 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 7,08 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 3,86 (3H, s)

10 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida

RT de CL-EM= 8,55 min, MH<sup>+</sup> 379,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,29 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 8,18 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,77-7,62 (5H, m), 7,52-7,46 (1H, m), 7,17 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,05 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 3,89 (3H, s)

15 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida

RT de CL-EM= 7,96 min, MH<sup>+</sup> 392,3; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,12 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,27 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,96 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,83-7,81 (2H, m), 7,76 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 6,84 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 3,07 (6H, s)

20 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida

RT de CL-EM= 8,65 min, MH<sup>+</sup> 416,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,67 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,24-8,18 (4H, m), 7,95 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,84-7,77 (2H, m), 7,71 (2H, d, *J* 8,6 Hz)

25 3,5-Dicloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida

RT de CL-EM= 10,09 min, MH<sup>+</sup> 417,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,68 (1H, s), 8,34 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,28 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 1,9 Hz), 7,96 (1H, t, *J* 1,9 Hz), 7,89-7,78 (2H, m), 7,76 (2H, d, *J* 8,7 Hz)

30 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida

RT de CL-EM= 7,78 min, MH<sup>+</sup> 367,3; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,58 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,28 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 8,16-8,11 (2H, m), 7,90-7,82 (2H, m), 7,77 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,52-7,42 (2H, m)

35 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida

RT de CL-EM= 7,48 min, MH<sup>+</sup> 362,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,38 (1H, s), 8,22-8,17 (3H, m), 7,75-7,65 (3H, m), 7,55 (1H, dd, *J* 9,0 2,1 Hz), 7,38-7,24 (5H, m), 3,69 (2H, s)

40 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida

RT de CL-EM= 7,92 min, MH<sup>+</sup> 377,3; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,12 (1H, s), 8,19 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,74-7,68 (3H, m), 7,51 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,33-7,17 (5H, m), 2,95 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 2,67 (2H, t, *J* 7,3 Hz)

45 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 7,04 min, MH<sup>+</sup> 315,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,21-8,18 (3H, m), 7,73-7,67 (3H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 8,8 1,9 Hz), 2,32 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,72-1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

50 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

RT de CL-EM= 7,66 min, MH<sup>+</sup> 329,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,22-8,16 (3H, m), 7,73-7,68 (3H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 2,34 (2H, t, *J* 7,5 Hz), 1,66-1,56 (2H, m), 1,42-1,30 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,2 Hz)

55 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,04 min, MH<sup>+</sup> 315,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,22-8,18 (3H, m), 7,74-7,67 (3H, m), 7,56 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 2,67-2,59 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

60 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida

RT de CL-EM= 7,01 min, MH<sup>+</sup> 338,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,40 (1H, s), 8,27 (1H, d, *J* 1,1 Hz), 8,22 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (2H, s), 7,70 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,36 (1H, d, *J* 3,4 Hz), 6,74-6,73 (1H, m)

65 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida

## ES 2 522 290 T3

- RT de CL-EM= 7,54 min, MH<sup>+</sup> 355,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,42 (1H, s), 8,25-8,21 (3H, m), 8,06 (1H, dd, *J* 3,9 1,2 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* 5,0 1,0 Hz), 7,80 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,74-7,69 (3H, m), 7,26 (1H, dd, *J* 5,0 3,8 Hz)
- 5 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
- RT de CL-EM= 6,12 min, MH<sup>+</sup> 330,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,62 (1H, s), 9,15 (1 H, dd, *J* 2,1 0. 7 Hz), 8,79 (1H, dd, *J* 4,8 1,7 Hz), 8,34 (1H, dt, *J* 7,9 1,8 Hz), 8,27 (1H, d, *J* 1,6 Hz), 8,11 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,82-7,72 (2H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 7,44 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,43 (3H, s)
- 10 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
- RT de CL-EM= 6,17 min, MH<sup>+</sup> 330,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,68 (1H, s), 8,82 (2H; d, *J* 6,0 Hz), 8,27 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 8,22 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,90 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 7,81-7,72 (2H, m), 7,45 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,43 (3H, s)
- 15 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida
- RT de CL-EM= 6,34 min, MH<sup>+</sup> 281,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,44 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,42 (3H, s), 2,36 (2H, c, *J* 7,5 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,6 Hz)
- 20 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida
- RT de CL-EM= 6,73 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,04 (1H, s), 8:13 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,42 (3H, s), 2,32 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,71-1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)
- 25 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
- RT de CL-EM= 7,20 min, MH<sup>+</sup> 309,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,04 (1H, s), 8,13 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,42 (3H, s), 2,34 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,67-1,56 (2H, m), 1,41-1,29 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,4 Hz)
- 30 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
- 35 RT de CL-EM= 6,74 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,00 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,09 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,66-2,60 (1H, m), 2,42 (3H, s), 1,13 (6H, d, *J* 6,8 Hz)
- 40 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
- RT de CL-EM= 6,71 min, MH<sup>+</sup> 319,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,37 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,10 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,98-7,96 (1H, m), 7,75 (2H, d, *J* 1,0 Hz), 7,44 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 7,36 (1H, d, *J* 3,6 Hz), 6,74-6,72 (1H, m), 2,43 (3H, s)
- 45 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
- RT de CL-EM= 7,15 min, MH<sup>+</sup> 335,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,40 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,11 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 8,05 (1H, dd, *J* 3,8 1,0 Hz), 7,89 (1H, d, *J* 4,9 1,0 Hz), 7,76 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 7,44 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 7. 26 (1H, dd, *J* 5,0 3,8 Hz), 2,43 (3H, s)
- 50 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
- RT de CL-EM= 6,49 min, MH<sup>+</sup> 383,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,70 (1H, s), 9,20-9,18 (1H, m), 8,82 (1H, dd, *J* 4,6 1,5 Hz), 8,46 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 8,40-8,36 (2H, m), 8,04 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 7,92-7,82 (2H, m), 7,66-7,61 (1H, m)
- 55 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
- RT de CL-EM= 6,52 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,80 (1H, s), 8,90 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 8,51 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 8,44 (1H, d, *J* 1,6 Hz), 8,09 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 8,01-7,93 (3H, m), 7,89 (1H, dd, *J* 8,9 1,9 Hz)
- 60 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida
- RT de CL-EM= 6,30 min, MH<sup>+</sup> 320,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,17 (1H, s), 8,40 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 8,22-8,19 (1H, m), 7,99 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,58-7,53 (1H, m), 2,09 (3H, s)
- 65 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida

## ES 2 522 290 T3

RT de CL-EM= 6,73 min, MH<sup>+</sup> 335,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,40 (2H, d, *J* 7,8 Hz), 8,23 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,99 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,37 (2H, c, *J* 7,5 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

5 RT de CL-EM= 7,18 min, MH<sup>+</sup> 348,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,10 (1H, s), 8,40 (2H, d, *J* 7,8 Hz), 8,23 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,99 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,33 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,69-1,59 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

10 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

RT de CL-EM= 7,74 min, MH<sup>+</sup> 363,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,10 (1H, s), 8,40 (2H, d, *J* 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,99 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,36 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,66-1,58 (2H, m), 1,42-1,29 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

15 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,15 min, MH<sup>+</sup> 349,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,43 (2H, d, *J* 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,02 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,80 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 1,18 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

20 N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida

RT de CL-EM= 7,15 min, MH<sup>+</sup> 373,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,28 (1H, s), 8,27 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 8,18-8,16 (1H, m), 7,86 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,84-7,82 (1H, m), 7,69-7,67 (2H, m), 7,23 (1H, dd, *J* 3,5 0,8 Hz), 6,59 (1H, dd, *J* 3,5 1,7 Hz)

25 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida

RT de CL-EM= 5,76 min, MH<sup>+</sup> 346,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,66 (1H, s), 8,81 (2H, d, *J* 6,1 Hz), 8,24 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,16 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, *J* 6,1 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,8 1,9 Hz), 7,18 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 3,88 (3H, s)

30 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida

RT de CL-EM= 5,59 min, MH<sup>+</sup> 283,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,13 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 8,08 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,67 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,16 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 3,87 (3H, s), 2,08 (3H, s)

35 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida

RT de CL-EM= 5,89 min, MH<sup>+</sup> 297,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,02 (1H, s), 8,15-8,10 (3H, m), 7,67 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 3,88 (3H, s), 2,36 (2H, c, *J* 7,7 Hz), 1,11 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

40 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 6,19 min, MH<sup>+</sup> 311,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,02 (1H, s), 8,13 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 8,10 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 3,87 (3H, s), 2,32 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,70-1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

45 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

50 RT de CL-EM= 6,59 min, MH<sup>+</sup> 325,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,02 (1H, s), 8,13 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 8,10 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 3,87 (3H, s), 2,34 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,66-1,56 (2H, m), 1,41-1,29 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

55 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,19 min, MH<sup>+</sup> 311,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,98 (1H, s), 8,15-8,11 (3H, m), 7,66 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 3,88 (3H, s), 1,13 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

60 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida

RT de CL-EM= 6,16 min, MH<sup>+</sup> 335,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,36 (1H, s), 8,20-8,13 (3H, m), 7,96 (1H, dd, *J* 1,8 0,8 Hz), 7,72 (2H, d, *J* 1,2 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 3,5 0,8 Hz), 7,17 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 6,73 (1H, dd, *J* 3,5 1,7 Hz), 3,88 (3H, s)

65 N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida

RT de CL-EM= 6,54 min, MH<sup>+</sup> 351,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,38 (1H, s), 8,19-8,14 (3H, m), 8,05 (1H, dd, *J* 3,7 1,0 Hz),

7,88 (1H, dd, *J* 4,1 1,0 Hz), 7,74 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,27-7,23 (1H, m), 7,17 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 3,88 (3H, s)

N-(2-m-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida

5

RT de CL-EM= 6,67 min, MH<sup>+</sup> 295,0;

N-(2-(3-(Dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

10 RT de CL-EM= 6,62 min, MH<sup>+</sup> 324,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,06 (1H, s), 8,13 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,49-7,37 (3H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 3,00 (6H, s), 2,32 (2H, t, *J* 7,6 Hz), 1,71-1,55 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

N-(2-m-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

15

RT de CL-EM= 6,64 min, MH<sup>+</sup> 295,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,02 (1H, s), 8,17 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,03-7,98 (2H, m), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,56-7,44 (3H, m), 2,60-2,58 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(3-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

20

RT de CL-EM= 6,88 min, MH<sup>+</sup> 349,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,06 (1H, s), 8,51-8,43 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,03 (1H, d, *J* 7,4 Hz), 7,91-7,85 (1H, m), 7,77 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,62-7,57 (1H, m), 2,63 (1H, t, *J* 6,8 Hz), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(3-(Dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

25

RT de CL-EM= 6,59 min, MH<sup>+</sup> 324,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,01 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,49-7,37 (3H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 3,01 (6H, s), 2,65-2,58 (1H, m), 1,13 (6H, d, *J* 7,0 Hz)

N-(2-(3-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

30

RT de CL-EM= 6,85 min, MH<sup>+</sup> 349,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 8,48 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,02 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 7,76 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,33 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,71-1,59 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

35

N-(2-o-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,62 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,00 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,12 (1H, dd, *J* 7,4 1,5 Hz), 7,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,57-7,40 (4H, m), 2,75 (3H, s), 2,65-2,59 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

40

N-(2-(2-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 6,42 min, MH<sup>+</sup> 315,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 8,22 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,15 (1H, dd, *J* 7,6 1,8 Hz), 7,76-7,55 (5H, m), 2,34 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,71-1,59 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

45

N-(2-(2-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,41 min, MH<sup>+</sup> 315,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,23 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,15 (1H, dd, *J* 7,6 1,7 Hz), 7,71-7,55 (5H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

50

N-(2-(3-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,89 min, MH<sup>+</sup> 315,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,21-8,15 (3H, m), 7,75-7,63 (3H, m), 7,57 (1H, d, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,62-2,58 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

55

N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 6,89 min, MH<sup>+</sup> 315,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,19-8,11 (3H, m), 7,75-7,63 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,33 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,71-1,59 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

60

### Método 3C (Compuestos II)

Igual que el método 3A, excepto porque en lugar de diisopropilamina en diclorometano, se usó piridina como tanto disolvente como base.

65

N-(2-Feniloxazol[5,4-b]piridin-6-il)butiramida

## ES 2 522 290 T3

RT de CL-EM= 5,95 min, MH<sup>+</sup> 282,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,31 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 8,48 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 8,24-8,21 (2H, m), 7,72-7,62 (3H, m), 2,37 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,72-1,60 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

5 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida

RT de CL-EM= 6,54 min, MH<sup>+</sup> 301,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,21-8,18 (3H, m), 7,73-7,67 (3H, m), 7,53 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,36 (2H, c, *J* 7,6 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

10 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pivalamida

RT de CL-EM= 6,94 min, MH<sup>+</sup> 309,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,36 (1H, s), 8,13 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,09 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,61 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,42 (3H, s), 1,26 (9H, s)

15 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pivalamida

RT de CL-EM= 7,28 min, MH<sup>+</sup> 329,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,39 (1H, s), 8,20 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 8,17 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 7,74-7,62 (4H, m), 1,26 (9H, s)

20 N-(2-Bencilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 5,98 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,97 (1H, s), 8,03 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 7,38-7,35 (4H, m), 7,33-7,25 (1H, m), 4,31 (2H, s), 2,28 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,69-1,53 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

25 N-(2-Bencilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 5,96 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,93 (1H, s), 8,04 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 9,0 2,0 Hz), 7,38-7,35 (4H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 4,31 (2H, s), 2,60-2,58 (1H, m), 1,11 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

30 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-4-il)butiramida

RT de CL-EM= 7,54 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,13 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 8,03 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,48-7,44 (3H, m), 7,34 (1H, t, *J* 8,2 Hz), 2,43 (3H, s), 1,72-1,60 (2H, m), 1,09 (3H, t, *J* 6,9 Hz)

35 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-4-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,51 min, MH<sup>+</sup> 295,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,78 (1H, s), 7,93 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,28-7,23 (3H, m), 7,14 (1H, t, *J* 8,4 Hz), 2,22 (3H, s), 0,94 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-Ciclohexilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

45 RT de CL-EM= 6,48 min, MH<sup>+</sup> 287,1; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,82 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 7,66-7,56 (1H, m), 7,46 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,30-7,25 (1H, m), 3,07-2,97 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,26-2,16 (2H, m), 1,97-1,72 (5H, m), 1,56-1,37 (3H, m), 1,33 (6H, t, *J* 6,8 Hz)

N-(2-Ciclohexilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida

50 RT de CL-EM= 6,51 min, MH<sup>+</sup> 287,2; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,69 (1H, s), 7,45 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,16 (1H, s), 2,93-2,83 (1H, m), 2,29 (2H, t, *J* 7,6 Hz), 2,11-2,06 (2H, m), 1,83-1,57 (6H, m), 1,43-1,18 (4H, m), 0,95 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

N-(2-(2,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

55 RT de CL-EM= 7,17 min, NH<sup>+</sup> 348,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,11 (1H, s), 8,23 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,19 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,92 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,75 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 8,5 2,1 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* 8,7 2,0 Hz), 2,64 (1H, t, *J* 6,8 Hz), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

60 N-(2-(4-Fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,39 min, MH<sup>+</sup> 299,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,00 (1H, s), 8,27-8,23 (2H, m), 8,18-8,17 (1H, m), 7,70 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* 8,7 2,0 Hz), 7,46 (2H, t, *J* 8,7 Hz), 2,64-2,59 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

65 N-(2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

## ES 2 522 290 T3

RT de CL-EM= 7,55 min, MH<sup>+</sup> 349,5; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,35 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,21 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,15 (1H, d, *J* 8,4 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 2,67-2,60 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

5 N-(2-(5-Cloropiridin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 5,95 min, MH<sup>+</sup> 316,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,86 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 8,35 (1H, d, *J* 8,5 5 Hz), 8,25 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,19 (1H, dd, *J* 8,5 2,4 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,65-2,61 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

10 N-(2-(3,5-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,83 min, MH<sup>+</sup> 348,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,23 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,15 (2H, d, *J* 2,0 Hz), 7,92 (1H, t, *J* 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 2,68-2,60 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

15 N-(2-(2,3-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,80 min, MH<sup>+</sup> 348,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,04 (1H, s), 8,24 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,11 (1H, dd, *J* 7,9 1,6 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* 8,1 1,6 Hz), 7,76 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 2,70-2,58 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

20 N-(2-Fenetilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,22 min, MH<sup>+</sup> 309,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,92 (1H, s), 8,03 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,57 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* 8,7 2,0 Hz), 7,29-7,27 (4H, m), 7,23-7,16 (1H, m), 3,21-3,10 (4H, m), 1,12 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

25 N-(2-(1-Fenilettil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,23 min, MH<sup>+</sup> 309,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,93 (1H, s), 8,06 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,54 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 7,36-7,32 (4H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 4,51 (1H, c, *J* 7,1 Hz), 2,65-2,57 (1H, m), 1,71 (3H, d, *J* 7,2 Hz), 1,12 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

30 N-(2-(2,5-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,10 min, MH<sup>+</sup> 349,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,11 (1H, s), 8,31 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,25 (1H, dd, *J* 2,4 0,5 Hz), 7,83 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 8,7 2,5 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 2,74-2,64 (1H, m), 1,20 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

35 N-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,59 min, MH<sup>+</sup> 333,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,30-8,20 (2H, m), 7,77-7,73 (2H, m), 7,59 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,51-7,45 (1H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(2-Cloro-6-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

45 RT de CL-EM= 6,29 min, MH<sup>+</sup> 333,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,80-7,71 (2H, m), 7,64-7,60 (2H, m), 7,57-7,50 (1H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

N-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

50 RT de CL-EM= 6,65 min, MH<sup>+</sup> 333,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,06 (1 H, s), 8,31-8,16 (2H, m), 7,88 (1H, dt, *J* 8,4 1,7 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 7,47 (1H, dt, *J* 8,0 1,0 Hz), 2,66-2,60 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

N-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

55 RT de CL-EM= 6,69 min, MH<sup>+</sup> 333,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,28-8,21 (2H, m), 7,79-7,73 (2H, m), 7,60-7,53 (2H, m), 2,67-2,58 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

N-(2-(2-Cloro-5-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

60 RT de CL-EM= 6,54 min, MH<sup>+</sup> 333,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,25 (1 H, d, *J* 1,9 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* 9,2 3,2 Hz), 7,80-7,75 (2H, m), 7,63-7,52 (2H, m), 2,68-2,59 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopentanocarboxamida

65 RT de CL-EM= 7,52 min, MH<sup>+</sup> 341,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 8,20-8,16 (3H, m), 7,73-7,66 (3H, m), 7,55



## ES 2 522 290 T3

(1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,85-2,75 (1H, m), 1,93-1,57 (8H, m)

N-(5-Cloro-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida

- 5 RT de CL-EM= 8,10 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,59 (1H, s), 8,20 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,71 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 2,84-2,73 (1H, m), 1,16 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 10 RT de CL-EM= 5,38 min, MH<sup>+</sup> 289,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,95 (1H, s), 8,04 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,59 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 3,95-3,88 (2H, m), 3,47-3,43 (3H, m), 2,64-2,55 (1H, m), 2,06-1,99 (2H, m), 1,89-1,75 (2H, m), 1,12 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida.

- 15 RT de CL-EM= 6,99 min, MH<sup>+</sup> 348,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,45 (1H, s), 8,30 (1H, dd, *J* 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,10 (1H, dd, *J* 8,4 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 1,81-1,74 (1H, m), 0,82-0,76 (4H, m)

- 20 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)ciclopropanocarboxamida

RT de CL-EM= 6,93 min, MH<sup>+</sup> 312,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,53 (1H, s), 8,27 (1H, dd, *J* 1,7 Hz), 8,18 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,74 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,68 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 1,86-1,78 (1H, m), 0,85-0,80 (4H, m)

- 25 N-(2-(2,3-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,05 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,21 (1H, s), 8,34 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,11 (1H, dd, *J* 7,9 1,6 Hz), 7,92 (1H, dd, *J* 8,1 1,5 Hz), 7,81 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,60 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 2,67-2,61 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 30 N-(2-(4-(Trifluorometoxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,04 min; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,32 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 8,20 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,74 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,63-7,55 (3H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 35 N-(2-Ciclopentilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 5,23 min, MH<sup>+</sup> 273,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,93 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,57 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* 8,8 1,8 Hz), 3,42-3,39 (1H, m), 2,61-2,57 (1H, m), 2,15-2,04 (2H, m), 1,95-1,87 (2H, m), 1,78-1,62 (4H, m), 1,12 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 40 N-(4-(5-Acetamidobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida

RT de CL-EM= 5,08 min, MH<sup>+</sup> 309,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,31 (1H, s), 10,11 (1H, s), 8,13-8,08 (3H, m), 7,82 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,11 (3H, s), 2,08 (3H, s)

N-(2-(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 50 RT de CL-EM= 6,78 min, MH<sup>+</sup> 383,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,40 (1H, dd, *J* 8,1 1,3 Hz), 8,27 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,14 (1H, dd, *J* 7,9 1,3 Hz), 7,82-7,77 (2H, m), 7,62 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 2,66-2,61 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida

- 55 RT de CL-EM= 7,82 min, MH<sup>+</sup> 349,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,20 (1H, s), 8,33 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 8,31 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,14 (1H, dd, *J* 8,4 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,75 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 2,68-2,60 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(Naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida

- 60 RT de CL-EM= 6,45 min, MH<sup>+</sup> 303,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,15 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,27 (1H, dd, *J* 8,6 1,7 Hz), 8,20-8,13 (3H, m), 8,06-8,03 (1H, m), 7,76 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,71-7,63 (2H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 2,17 (3H, s)

N-(2-(4-Acetamidofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 65 RT de CL-EM= 5,52 min, MH<sup>+</sup> 338,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,46 (1H, s), 10,31 (1H, s), 8,15-8,11 (3H, m), 7,82 (2H, d, *J*

## ES 2 522 290 T3

8,7 Hz), 7,67 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* 8,8 1,9 Hz), 2,67-2,58 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,13 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

N-(2-(Naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 5 RT de CL-EM= 7,10 min, MH<sup>+</sup> 331,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,04 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,28-8,12 (4H, m), 8,07-8,03 (1H, m), 7,76 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,77-7,62 (2H, m), 7,58 (1H, dd, *J* 8,82,1Hz), 2,64(1H,t, *J* 7,4Hz), 1,15(6H,d, *J* 6,9Hz)

N-(2-(Naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida

- 10 RT de CL-EM= 7,47 min, MH<sup>+</sup> 370,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,44 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,30-8,14 (4H, m), 8,08-8,04 (2H, m), 7,89 (1H, dd, *J* 5,01,0 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,76-7,64 (3H, m), 7,28-7,25 (1H, m)

N-(2-(Naftalen-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 15 RT de CL-EM= 7,25 min, MH<sup>+</sup> 331,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1H,s), 9,42 (1H, dd, *J* 8,2 0,7 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* 7,4 1,2 Hz), 8,29 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,26-8,21 (1H, m), 8,13-8,09 (1H, m), 7,81-7,66 (4H, m), 7,61 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 1,16 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(Bifenil-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 20 RT de CL-EM= 7,56 min, MH<sup>+</sup> 357,3; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,28 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,82-7,78 (2H, m), 7,74 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,58-7,41 (4H, m), 2,68-2,59 (1H, m), 1,15 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 25 N-(2-(6-Metoxinaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,02 min, MH<sup>+</sup> 361,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,03 (1H, s), 8,75 (1H, d, *J* 0,8 Hz), 8,21 (2H, dd, *J* 8,9 1,6 Hz), 8,10 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 8,02 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,73 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,56 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 7,46 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 7,29 (1H, dd, *J* 8,8 2,5 Hz), 3,93 (3H, s), 2,68-2,58 (1H, m), 1,15 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 30 N-(2-(6-Bromonaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 8,13 min, MH<sup>+</sup> 411,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,06 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,36 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,31 (1H, d, *J* 8,7 1,7 Hz), 8,23 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,18 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 8,13 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,80-7,74 (2H, m), 7,58 (1H, dd, *J* 8,9 2,2 Hz), 2,68-2,59 (1H, m), 1,15 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 35 N-(2-(Quinolin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

N-(2-(Quinolin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 40 RT de CL-EM= 6,24 min, MH<sup>+</sup> 332,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 9,62 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 9,22 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,29,8,24 (2H, m), 8,15 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,95-7,90 (1H, m), 7,80-7,73 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J* 8,8 2,2 Hz), 2,69-2,60 (1H, m), 1,15 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

N-(2-(Quinolin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 45 RT de CL-EM= 6,28 min, MH<sup>+</sup> 332,2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,64 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 8,32 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,22 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* 8,5 0,9 Hz), 7,94-7,84 (2H, m), 7,78-7,73 (1H, m), 7,63 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 2,69-2,60 (1H, m), 1,15 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

N-(2-(4-Ciclohexilfenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

- 50 RT de CL-EM= 8,87 min, MH<sup>+</sup> 363,3; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,00 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,11 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 7,47 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 2,67-2,58 (2H, m), 1,84-1,71 (5H, m), 1,52-1,23 (5H, m), 1,13 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 55 N-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-clorobenzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,56 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,77 (1H, dd, *J* 8,1 1,7 Hz), 7,64 (1H, d, *J* 1,6 Hz), 7,16 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 6,19 (2H, s), 2,83-2,72 (1H, m), 1,15 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 60 N-(2-(Furan-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 5,75 min, MH<sup>+</sup> 271,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,95 (1H, s), 8,08 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* 1,7 0,7 Hz), 7,62 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, *J* 3,5 0,7 Hz), 6,75 (1H, dd, *J* 3,5 1,8 Hz), 2,60-2,50 (1H, m), 1,07 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

- 65 N-(4-(Nafto[1,2-d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,49 min, MH<sup>+</sup> 331,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,22 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,22 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 8,13 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,98 (2H, s), 7,89 (2H, d, *J* 8,9 Hz), 7,77-7,70 (1H, m), 7,65-7,59 (1H, m), 2,69-2,60 (1H, m), 1,14 (6H, d, *J* 6,7 Hz)

5

#### Método 3D (Compuestos II)

Igual que el método 3A, excepto porque en lugar de diisopropiletilamina en diclorometano, se usó piridina en diclorometano.

10

N-(2-(2-Fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 6,10 min, MH<sup>+</sup> 299,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,07 (1 H, s), 8,25-8,19 (2H, m), 7,75 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,72-7,66 (1H, m), 7,58-7,42 (3H, m), 2,33 (2H, t, *J* 7,5 Hz), 1,71-1,59 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

15

N-(2-(2-Fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,09 min, MH<sup>+</sup> 299,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,09 (1H, s), 8,31-8,25 (2H, m), 7,81 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,78-7,72 (1H, m), 7,64 (1H, d, *J* 8,7 1,8 Hz), 7,58-7,48 (2H, m), 2,74-2,65 (1H, m), 1,20 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

20

N-(2-(3-Fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

RT de CL-EM= 6,39 min, MH<sup>+</sup> 299,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,12 (1H, s), 8,24 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,12-8,08 (1H, m), 8,02-7,97 (1H, m), 7,79 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,75-7,70 (1H, m), 7,63-7,53 (2H, m), 2,38 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,77-1,64 (2H, m), 1,00 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

25

N-(2-(3-Fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,37 min, MH<sup>+</sup> 299,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,12-8,08 (1H, m), 8,02-7,97 (1H, m), 7,79 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,75-7,69 (1H, m), 7,63 (1H, dd, *J* 8,8 1,9 Hz), 7,59-7,52 (1H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 1,19 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

30

N-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 6,14 min, MH<sup>+</sup> 324,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,04 (1H, s), 8,18 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,82 (1H, dd, *J* 8,2 1,8 Hz), 7,73-7,69 (2H, m), 7,58 (1H, dd, *J* 8,7 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 6,24 (2H, s), 2,72-2,65 (1H, m), 1,19 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

35

#### Método 3E (Compuestos II)

40

Igual que el método 3C, excepto porque se añade un copo de DMAP a la reacción

N-(2-(4-Clorofenil)benzo(dioxazol-6-il)isobutiramida

RT de CL-EM= 7,07 min, MH<sup>+</sup> 314,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,15 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,18 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,68 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 2,64 (1H, t, *J* 6,8 Hz), 1,14 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

45

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)butiramida

RT de CL-EM= 7,07 min, MH<sup>+</sup> 314,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,20 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,18 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,68 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 2,34 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,71-1,59 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

50

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida

RT de CL-EM= 6,69 min, MH<sup>+</sup> 313,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,39 (1H, s), 8,20-8,15 (3H, m), 7,74-7,68 (3H, m), 7,54 (1H, d, *J* 8,9 2,1 Hz), 1,84-1,76 (1H, m), 0,81-0,78 (4H, m)

55

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclobutanocarboxamida

RT de CL-EM= 7,07 min, MH<sup>+</sup> 327,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,91 (1H, s), 8,21-8,17 (3H, m), 7,73-7,67 (3H, m), 7,55 (1H, d, *J* 8,9 2,1 Hz), 2,33-1,81 (7H, m)

60

#### Método 3F (Compuestos II)

65

4,4,4-Trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butanamida

A ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (128 mg, 0,90 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) se le añadió HATU (397 mg, 1,05 mmol) y diisopropiletilamina (496 µl, 2,85 mmol). Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 100 min. Entonces se añadió 2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina (200 mg, 0,95 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica una vez con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, seguido por otro lavado con salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 40:60 v/v para proporcionar 26,7 mg (8%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,77 min, MH<sup>+</sup> 348,9)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,28 (1H, s), 8,12 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,50 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 7,43 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 2,67-2,56 (4H, m), 2,42 (3H, s)

Se prepararon todos los compuestos a continuación siguiendo el mismo método general.

3-Metoxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida

RT de CL-EM= 6,03 min, MH<sup>+</sup> 311,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,13 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J* 2,2 Hz), 8,08 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* 8,9 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 3,65 (2H, t, *J* 6,2 Hz), 3,26 (3H, s), 2,61-2,56 (2H, m), 2,42 (3H, s)

3-Oxo-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-ilamino)propilcarbamato de terc-butilo

RT de CL-EM= 6,22 min, MH<sup>+</sup> 382,0; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,19-8,14 (2H, m), 7,89 (2H, s), 7,50-7,42 (5H, m), 5,15-5,05 (1H, a), 3,49-3,43 (2H, m), 2,59 (2H, t, *J* 7,6 Hz), 1,38 (9H, s)

3,3,3-Trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida

RT de CL-EM= 14,01 min, MH<sup>+</sup> 335,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,48 (1H, s), 8,11-8,08 (3H, m), 7,75 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,7 2,1 Hz), 7,44 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 3,55 (2H, c, *J* 10,9 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-metoxipropanamida

RT de CL-EM= 6,32 min, MH<sup>+</sup> 331,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,17 (1H, s), 8,22-8,17 (3H, m), 7,74-7,68 (3H, m), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 3,65 (2H, t, *J* 6,1 Hz), 3,26 (3H, s), 2,59 (2H, t, *J* 6,1 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida

RT de CL-EM= 6,72 min, MH<sup>+</sup> 354,7; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,52 (1H, s), 8,21 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 8,14 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,70 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* 8,82,1 Hz), 3,56 (2H, c, *J* 11,1 Hz)

N-(2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida

RT de CL-EM= 7,41 min, MH<sup>+</sup> 388,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,54 (1H, s), 8,36 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 8,17,8,14 (2H, m), 7,90 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 3,56 (2H, c, *J* 11,1 Hz)

N-(2-(2,3-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida

RT de CL-EM= 6,76 min, MH<sup>+</sup> 388,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,55 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 8,12 (1H, dd, *J* 7,9 1,6 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* 8,1 1,6 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,64-7,55 (2H, m), 3,58 (2H, c, *J* 11,1 Hz)

Se obtuvieron los compuestos a continuación mediante el método 3F, usando el Boc-aminoácido apropiado. Al acoplamiento le siguió la desprotección del grupo Boc usando HCl 4 M en dioxano durante 20 min a temperatura ambiente.

(S)-N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida

RT de CL-EM= 4,54 min, MH<sup>+</sup> 342,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,15 (1H, s), 8,23 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,19 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,74-7,63 (4H, m), 3,75-3,69 (1H, m), 2,91 (2H, t, *J* 6,5 Hz), 2,12-2,00 (1H, m), 1,90-1,60 (3H, m)

Se obtuvo el compuesto a continuación mediante el método 3F, usando el Fmoc-aminoácido apropiado. Al acoplamiento le siguió la desprotección del grupo Fmoc usando piperidina/DMF 20:80 v/v.

(S)-2-Amino-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida

RT de CL-EM= 4,46 min, MH<sup>+</sup> 316,1; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,56 (1H, s), 8,11 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,98 (1H, d, *J* 1,9 Hz),

7,55 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 7,46-7,41 (3H, m), 3,60 (1H, c, *J* 7,0 Hz), 1,41 (3H, d, *J* 7,0 Hz)

Método 3G (Compuestos II)

5 Igual que el método 3C, excepto porque en lugar del cloruro de ácido, se usó el anhídrido correspondiente

2,2,2-Trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida

10 RT de CL-EM= 6,93 min, MH<sup>+</sup> 321,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 11,46 (1H, a), 8,22 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,85 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,73-7,68 (3H, m)

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

15 RT de CL-EM= 7,12 min, MH<sup>+</sup> 340,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 11,43 (1H, a), 8,12-8,09 (3H, m), 7,82 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* 8,9 2,1 Hz), 7,45 (2H, d, *J* 8,0 Hz)

Método 3H (Compuestos II)

20 3-Morfolino-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida

A 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (75 mg, 0,36 mmol) y 3-morfolinopropanoato de metilo (63 µl, 0,39 mmol) en tolueno (2,5 ml) se les añadió una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,22 ml, 0,43 mmol). Se calentó la disolución resultante dos veces durante 5 min a 160°C en el microondas. Tras enfriar, se añadió disolución de bicarbonato de sodio y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Tras la evaporación, se eliminaron las impurezas mediante filtración a través de un tapón de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v y se obtuvo el producto deseado mediante elución con metanol para proporcionar 17,5 mg (14%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 5,54 min, MH<sup>+</sup> 352,0).

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,25 (1H, s), 8,22-8,15 (3H, m), 7,73 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,65-7,59 (3H, m), 7,52 (1H, dd, *J* 8,8 2,0 Hz), 3,60-3,57 (4H, m), 2,68-2,64 (2H, m), 2,44-2,41 (4H, m)

Método 4 (Compuestos III)

35 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida

A una disolución de 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (100 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió piridina (83 µl, 0,95 mmol) seguido por cloruro de propano-1-sulfonilo (61 µl, 0,52 mmol). Entonces se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió diclorometano y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de sulfato de cobre. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se lavó el sólido insoluble resultante con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado para proporcionar 37,2 mg (25%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,25 min, MH<sup>+</sup> 317,0).

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,89 (1H, a), 8,21-8,18 (2H, m), 7,77 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,66-7,59 (4H, m), 7,28 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 3,10-3,04 (2H, m), 1,77-1,64 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

Se prepararon los compuestos a continuación siguiendo el mismo método general y se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexanos 30:70 v/v.

50 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida

RT de CL-EM=6,16 min, MH<sup>+</sup> 317,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,89 (1H, a), 8,21-8,18 (2H, m), 7,76 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,69-7,59 (4H, m), 7,30 (1H, dd, *J* 8,8 2,2 Hz), 1,26 (6H, d, *J* 6,9 Hz)

55 N-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzenosulfonamida

RT de CL-EM= 6,43 min, MH<sup>+</sup> 350,8; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,40 (1H, a), 8,15 (2H, dd, *J* 7,2 1,6 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,68-7,51 (7H, m), 7,46(1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,12(1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz)

60 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida

RT de CL-EM= 6,53 min, MH<sup>+</sup> 331,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,85 (1H, a), 8,80 (2H, d, *J* 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,60 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,44 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,26 (1H, dd, *J* 8,7 2,2 Hz), 3,09-3,04 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,6 Hz)

65 N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida

RT de CL-EM= 6,58 min, MH<sup>+</sup> 330,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,85 (1H, a), 8,08 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,62 (1H, d, J 1,8 Hz), 7,43 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 2,60-2,57 (1H, m), 2,42 (3H, s), 1,26 (6H, d, J 6,8 Hz)

5 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida

RT de CL-EM= 6,81 min, MH<sup>+</sup> 350,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,73 (1H, a), 8,20 (2R, d, J 8,7 Hz), 7,77(1H, d, J 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,29 (1H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 3,10-3,05 (2H, m), 1,77-1,65 (2H, m), 0,94 (3H, t, J 7,6 Hz)

10

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida

RT de CL-EM= 6,68 min, N4H<sup>+</sup> 351,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,88 (1H, a), 8,19 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,76 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,70 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 3,24 (1H, t, J 6,7 Hz), 1,26 (6H, d, J 6,7 Hz)

15

#### Método 5 (Compuestos IV)

20 N-(Piridin-4-ilmetil)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina (ejemplo comparativo)

A 2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina (500 mg, 2,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (142 µl, 2,32 mmol) y isonicotinaldehído (222,5 µl, 2,29 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (707 mg, 3,35 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Entonces se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexanos 20:80 para proporcionar 328 mg (47%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,27 min, MH<sup>+</sup> 316,1).

25

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,50 (2H, d, J 6,0 Hz), 8,00 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,48-7,37 (5H, m), 6,76-6,72 (2H, m), 6,51 (1H, t, J 6,2 Hz), 4,38 (2H, d, J 6,1 Hz), 2,39 (3H, s)

30

#### Método 6 (Compuestos V)

35 1-Fenil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)urea

A 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (75 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió isocianato de fenilo (43 µl, 0,39 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 16 h. Se separó el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con diclorometano para proporcionar 99,9 mg (85%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,45 min, MH<sup>+</sup> 330,1).

40

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,85 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,22-8,19 (2H, m), 8,00 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J 8,9 Hz), 7,65-7,60 (3H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 7,30 (2H, t, J 8,4 Hz), 7,02-6,95 (1H, m)

45 Se preparó el compuesto a continuación siguiendo el mismo método general.

1-Isopropil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)urea

RT de CL-EM= 5,94 min, MH<sup>+</sup> 296,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,47 (1H, s), 8,20-8,16 (2H, m), 7,93 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,64-7,59 (4H, m), 7,30 (1H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 6,03 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,85-3,74 (1H, m), 1,12 (6H, d, J 6,5 Hz)

50

#### Método 7 (Compuestos VI)

55 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilpropionamida

A hidruro de sodio (15 mg, 0,37 mmol) bajo nitrógeno a 0°C se le añadió lentamente una disolución de N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida (100 mg, 0,33 mmol) en dimetilformamida (10 ml). Tras 10 min a 0°C, se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,37 mmol) y se dejó que la disolución se calentase hasta temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se diluyó la mezcla con acetato de etilo y luego se lavó tres veces con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v para proporcionar 36,4 mg (35%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 7,00 min, MH<sup>+</sup> 315,0).

60

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,13 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,55-7,52 (2H, m), 7,46 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J 8,3 2,0 Hz), 3,26 (3H, s), 2,04 (2H, c, J 7,6 Hz), 1,00 (3H, t, J 7,6 Hz)

65

Método 7 (Compuestos VIb)

N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilisobutiramida

- 5 RT de CL-EM= 7,44 min, MH<sup>+</sup> 329,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,22 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,91-7,87 (2H, m), 7,72 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J 8,3 Hz), 3,20 (3H, s), 2,46-2,42 (1H, m), 0,93 (6H, d, J 6,6 Hz)

Método 8 (Compuestos VII)

- 10 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metilpropanotioamida

A N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida (50 mg, 0,16 mmol) en tolueno (2 ml) a 110°C se le añadió reactivo de Lawesson (35 mg, 0,09 mmol). Se calentó la disolución resultante a 110°C durante 7 h. Tras enfriar, se diluyó la disolución con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, entonces se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20:80 v/v para proporcionar 13,8 mg (26%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 7,36 min, MH<sup>+</sup> 331,2).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 11,59 (1H, s), 8,37 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,22 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,83 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,73-7,65 (3H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 1,25 (6H, d, J 6,7 Hz)

Método 9 (Compuesto VIII)

Sal del ácido tetrafluorobórico de 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-diazonio

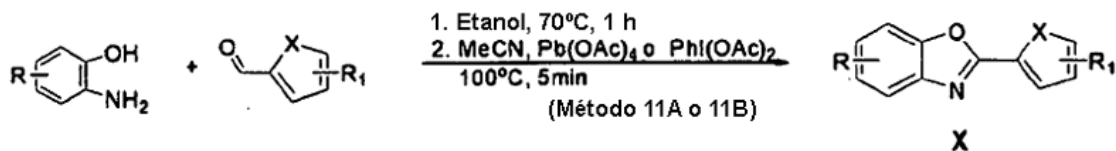
- 25 A una disolución de 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina (500 mg, 2,04 mmol) en agua (3 ml) y ácido tetrafluorobórico (al 50% en agua, 2 ml) a 0°C se le añadió una disolución de nitrito de sodio (140 mg, 2,04 mmol) en agua (2 ml), gota a gota a lo largo de 5 min. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 15 min, y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se separó el sólido mediante filtración, se lavó con disolución acuosa diluida de ácido tetrafluorobórico y metanol para proporcionar 370 mg (53%) del compuesto del título, que se usó directamente sin caracterización.

Método 10 (Compuesto IX)

- 35 Etanotioato de S-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-S-ilo (ejemplo comparativo)

A una disolución con agitación de tioacetato de potasio (130 mg, 1,13 mmol) en DMSO (2,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de sal del ácido tetrafluorobórico de 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-diazonio (370 mg, 1,08 mmol) en DMSO (1,4 ml). Tras 15 min, se calentó la mezcla a 70°C durante 1 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con agua y entonces se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de acetato de etilo/hexanos 5:95 v/v a acetato de etilo/hexanos 15:85 v/v) y se trituró con dietil éter/hexanos para proporcionar 11,3 mg (3%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 7,89 min, MH<sup>+</sup> 304,2).

- 45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,24 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,88 (1H, dd, J 1,7 0,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J 8,7 0,4 Hz), 7,57 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J 8,4 1,7 Hz), 2,51 (3H, s)



- 50 Método 11A (Compuesto X)

5-(Etilsulfonil)-2-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol

- 55 A una disolución con agitación de 2-amino-4-(etilsulfonil)fenol (452,7 mg, 2,25 mmol) en etanol (17 ml) se le añadió 5-metil-2-tiofenocarboxaldehído (242 µl, 2,25 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C durante 70 min. Tras enfriar, se formó una pequeña cantidad de precipitado. Tras la filtración y evaporación del filtrado, se disolvió el producto resultante en acetonitrilo (9,8 ml) y se añadió tetraacetato de plomo (887 mg, 2 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 5 min. Tras enfriar, se separó la mezcla de reacción mediante filtración y se evaporó el

filtrado a vacío. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20:80 v/v, y entonces se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2,2 mg (0,3%) del producto del título (RT de CL-EM= 6,41 min, MH<sup>+</sup> 308,1).

- 5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,22 (1 H, dd, *J* 1,8 0,5 Hz), 8,02 (1H, dd, *J* 8,6 0,5 Hz), 7,92-7,88 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J* 3,7 1,0 Hz), 3,37 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 2,60 (3H, d, *J* 0,6 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

Método 11B (Compuestos X)

- 10 Igual que para el método 11A, pero se usó diacetato de yodoisobenceno en lugar de tetraacetato de plomo.

5-(Etilsulfonil)-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol

- 15 RT de CL-EM= 6,08 min, MH<sup>+</sup> 294,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,26 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 8,08-8,04 (3H, m), 7,93 (1H, dd, *J* 8,5 1,8 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 4,9 3,8 Hz), 3,38 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 1,13(3H, t, *J* 7,4 Hz)

5-(Etilsulfonil)-2-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol

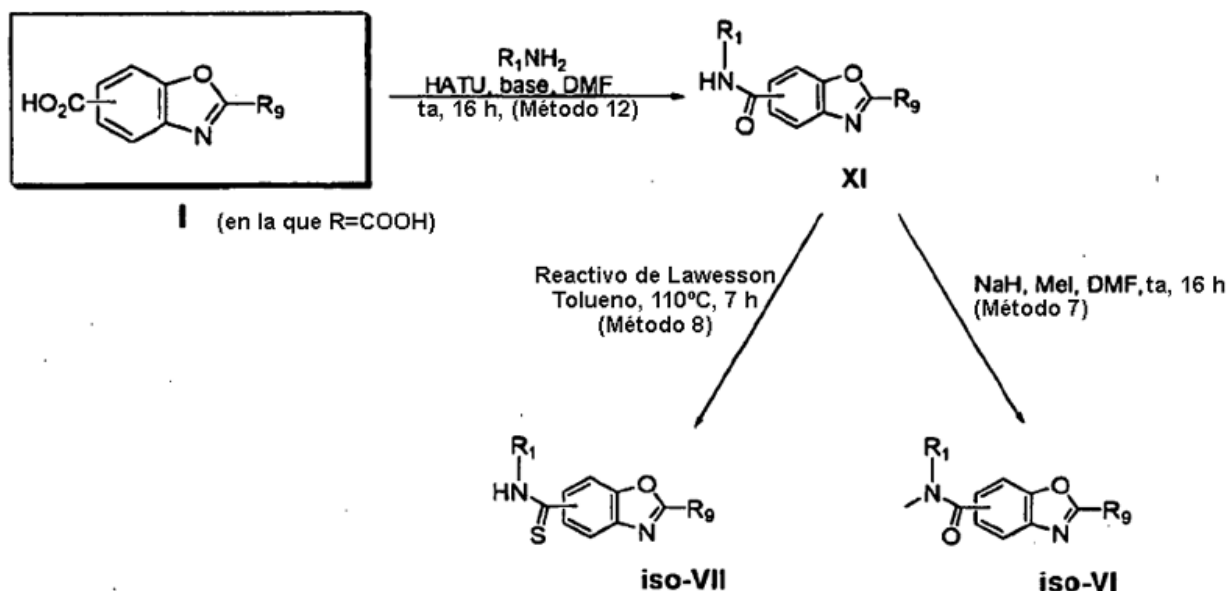
- 20 RT de CL-EM= 6,45 min, MH<sup>+</sup> 308,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,02 (1H, d, *J* 1,8 0,5 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 8,5 0,5 Hz), 7,69-7,66 (2H, m), 6,98 (1H, dd, *J* 5,0 0,4 Hz), 3,15 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 2,47 (3H, s), 0,88 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

5-(Etilsulfonil)-2-(5-metilfuran-2-il)benzo[d]oxazol

- 25 RT de CL-EM= 5,53 min, MH<sup>+</sup> 292,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,00 (1H, d, *J* 1,8 0,6 Hz), 7,81 (1H, d, *J* 6,6 Hz), 7,69 (1H, dd, *J* 8,6 1,9 Hz), 7,26 (1H, d, *J* 3,7 Hz), 6,31-6,27(1H, m), 3,18-3,14 (2H, m), 2,24 (3H, s), 0,90 (3H, t, *J* 7,4 Hz)

5-(Etilsulfonil)-2-(4-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol

- 30 RT de CL-EM= 6,40 min, MH<sup>+</sup> 616,9; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,24 (1H, d, *J* 1,8 0,5 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* 8,6 0,5 Hz), 7,94-7,89 (2H, m), 7,65 (1H, t, *J* 1,2 Hz), 3,42-3,36 (2H, m), 2,32 (3H, d, *J* 0,6 Hz), 1,12 (3H, t, *J* 7,5 Hz)



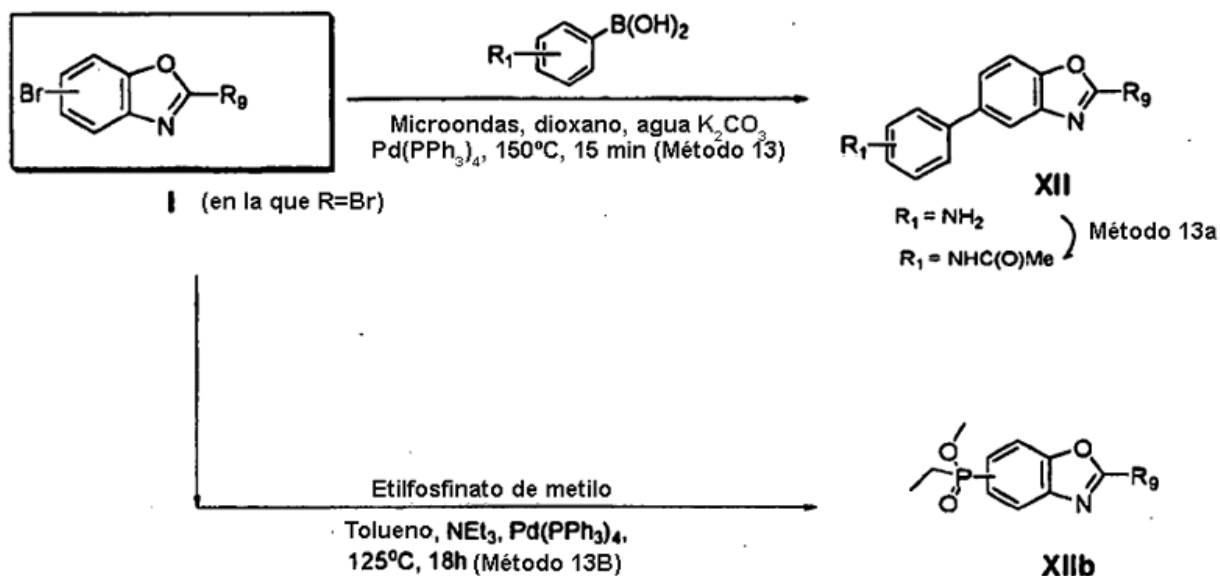
Método 12 (Compuestos XI)

- 35 N-Butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida (ejemplo comparativo)

A ácido 2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añadieron HATU (165 mg, 0,44 mmol) y diisopropiletilamina (206 µl, 1,18 mmol). Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Entonces se añadió butan-1-amina (43 µl, 0,44 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica tres veces con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 40:60 v/v para proporcionar 26 mg (11%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,81 min, MH<sup>+</sup> 309,1).



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,22-8,15 (3H, m), 7,89 (1H, dd,  $J$  8,1 1,1 Hz), 7,67 (1H, d,  $J$  8,3 Hz), 7,40 (2H, d,  $J$  7,5 Hz), 6,17 (1H, a), 3,59-3,52 (2H, m), 2,51 (3H, s), 1,72-1,64 (2H, m), 1,54-1,46 (2H, m), 1,03 (3H, t,  $J$  7,3 Hz)



5

#### Método 13 (compuestos XII)

5-(4-Metoxifenil)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

10

A una disolución de 5-bromo-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (146,1 mg, 0,50 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadieron agua (0,5 ml), ácido 4-metoxifenilborónico (114 mg, 0,75 mmol), carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3 mg). Se calentó la suspensión resultante en el microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante 15 min. Tras enfriar, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:99 v/v para proporcionar 60 mg (38%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 9,18 min,  $\text{MH}^+$  316,1).

15

$^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,12 (2H, d,  $J$  8,2 Hz), 7,99 (1H, d,  $J$  1,5 Hz), 7,82 (1H, d,  $J$  8,5 Hz), 7,71-7,64 (3H, m), 7,45 (2H, d,  $J$  8,0 Hz), 7,06 (2H, d,  $J$  8,8 Hz), 3,82 (3H, s), 2,43 (3H, s)

20

#### Método 13a (Compuesto XIIa)

N-(5-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-il)acetamida (ejemplo comparativo)

25

A 5-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-amina (96,5 mg, 0,30 mmol) en piridina seca (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de acetilo (26  $\mu\text{l}$ , 0,36 mmol) y se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 40 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla en agua para dar un precipitado, que se separó mediante filtración. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20:80 v/v para proporcionar 45 mg (41%) del compuesto del título.

30

$^1\text{H}$  RMN (DMSO): 10,61 (1H, s), 8,73-8,71 (1H, m), 8,24 (2H, d,  $J$  8,6 Hz), 8,18-8,16 (3H, m), 7,91 (1H, d,  $J$  8,5 Hz), 7,79 (1H, dd,  $J$  8,6 1,8 Hz), 7,73 (2H, d,  $J$  8,6 Hz), 2,13 (3H, s)

35

#### Método 13b (Compuesto XIIb)

Etilfosfinato de metilo

40

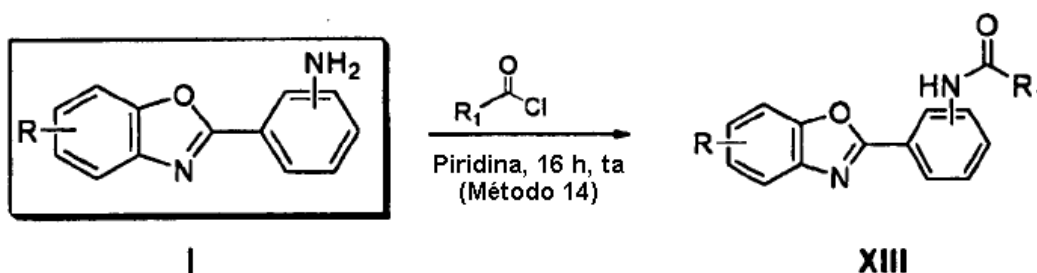
Según procedimientos bien conocidos (véase Xu, Y. *et al.*, *Synthesis*, 1984, 778-780), se añadió gota a gota una disolución de metanol (2,70 ml, 66,75 mmol) y trietilamina (4,23 ml, 30,35 mmol) en dietil éter (15 l) a  $0^\circ\text{C}$  a una disolución de etildiclorofosfina (3,15 ml, 30,35 mmol) en dietil éter (30 ml). Tras completarse la adición, se sometió a reflujo la suspensión espesa resultante durante 1 h. Tras enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se separó mediante filtración el sólido precipitado y se lavó con dietil éter. Entonces se concentró el filtrado para proporcionar un aceite incoloro, que se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

45

## 2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il(etil)fosfinato de metilo

A 5-bromo-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (519,7 mg, 1,68 mmol) y etilfosfinato de metilo (276,9 mg, 2,02 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (101,6 mg) y trietilamina (7,5 ml, 5,4 mmol). Se sometió a reflujo la suspensión resultante bajo nitrógeno durante 18 h. Tras enfriar, se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (empezando con de hexanos a acetato de etilo y luego metanol/acetato de etilo 5:95 v/v) y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 10,4 mg (2%) del producto del título (RT de CL-EM= 6,32 min, MH<sup>+</sup> 336,1).

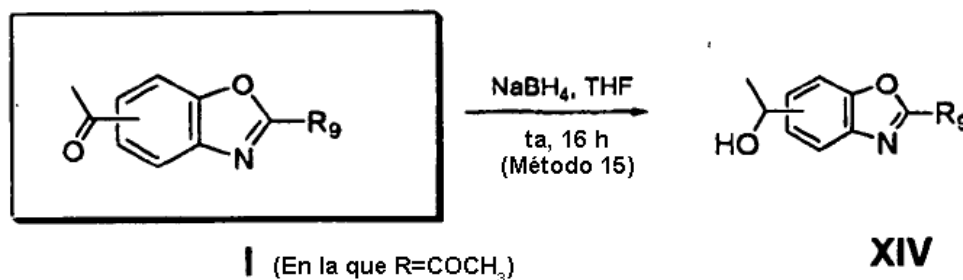
<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,24 (2H, d, J 8,7 Hz), 8,18-8,13 (1H, m), 8,00 (1H, ddd, J 8,5 2,4 0,6 Hz), 7,81 (1H, ddd, J 10,9 8,2 1,4 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,7 Hz), 3,54 (3H, d, J 10,9 Hz), 2,09-1,94 (2H, m), 1,04-0,91 (3H, m)

Método 14 (Compuestos XIII)

N-(4-(5-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida (ejemplo comparativo)

A una disolución de 4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina (122,3 mg, 0,50 mmol) en piridina (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de acetilo (39 µl, 0,55 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se vertió la disolución en agua y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se lavó el sólido con disolución diluida de ácido clorhídrico, seguido por disolución diluida de hidróxido de sodio y luego con agua para proporcionar 120 mg (84%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,38 min, MH<sup>+</sup> 287,0).

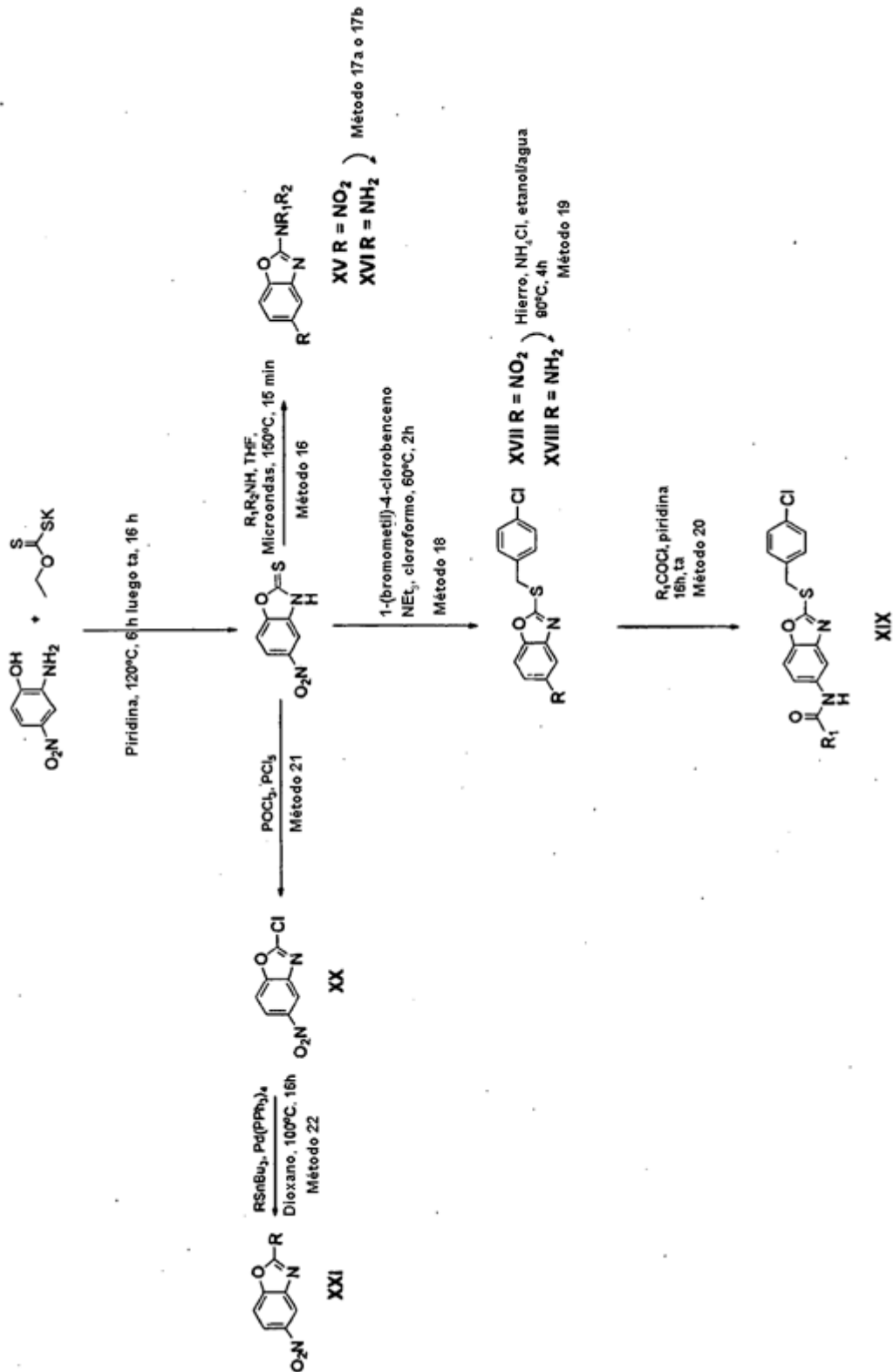
<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,33 (1H, s), 8,14 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,88-7,80 (4H, m), 7,45 (1H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 2,11 (3H, s)

Método 15 (Compuestos XIV)

1-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)etanol (ejemplo comparativo)

A una disolución de 1-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)etanol (150 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (52 mg, 1,38 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se extinguió la reacción a 0°C con disolución de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de acetato de etilo/hexanos 1:3 v/v a acetato de etilo/hexanos 1:2 v/v) para proporcionar 81,7 mg (54%) del compuesto del título. (RT de CL-EM= 6,47 min, MH<sup>+</sup> 274,0).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,20 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,76-7,68 (4H, m), 7,44 (1H, dd, J 8,6 1,6 Hz), 5,31 (1H, d, J 4,3 Hz), 4,92-4,83 (1H, m), 1,38 (3H, d, J 6,4 Hz)



5-Nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (ejemplo comparativo)

- 5 Según procedimientos bien conocidos, (véase Batista-Parra, A. *et al.* Heterocycles, 2003, 60, 1367), se agitó una suspensión de 2-amino-4-nitrofenol (1,54 g, 10 mmol) y O-etilcarbonoditioato de potasio (1,68 g, 10,5 mmol) en piridina seca (10 ml) a 120°C durante 6 h y entonces a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la disolución en agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido, seguido por agua y entonces se secó en el horno de vacío para proporcionar 3,3 g (84%)

del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,18 (1 H, dd, *J* 8,9 2,4 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* 2,4 0,4 Hz), 7,73 (1H, dd, *J* 8,9 0,4 Hz)

5 Método 16 (Compuesto XV)

2-Morfolino-5-nitrobenzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

10 Se calentaron 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (98,1 mg, 0,5 mmol) y morfolina (66 µl, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 150°C durante 15 min en el microondas. Tras enfriar, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se absorbió sobre sílice. La purificación mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25:75 v/v proporciona 115 mg (92%) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,10 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 8,00 (1H, dd, *J* 8,8 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 3,76-3,72 (4H, m), 3,67-3,64 (4H, m)

Método 17a (Compuesto XVI)

20 2-Morfolinobenzo[d]oxazol-5-amina (ejemplo comparativo)

25 Se trató una disolución de 2-morfolino-5-nitrobenzo[d]oxazol (130 mg, 0,52 mmol) en etanol/agua 1:1 v/v (10 ml) con ditionito de sodio (182 mg, 1,04 mmol) a temperatura ambiente y entonces se sometió a reflujo durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para proporcionar 35 mg (30%) del compuesto del título,

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,03 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 6,50 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 6,25 (1H, dd, *J* 8,4 2,2 Hz), 4,80 (2H, s), 3,71-3,68 (4H, m), 3,53-3,50 (4H, m)

30 Método 17b (Compuesto XVI)

N-2-(4-Clorobencil)benzo[d]oxazol-2,5-diamina (ejemplo comparativo)

35 A una suspensión de N-(4-clorobencil)-5-nitrobenzo[d]oxazol-2-amina (150 mg, 0,50 mmol) en etanol/agua 1:1 v/v (10 ml) a 90°C se le añadió cloruro de amonio (53 mg, 1,0 mmol), seguido por polvo de hierro (140 mg, 2,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 4 h a 90°C. Tras enfriar, se añadió acetato de etilo y se hizo pasar la disolución a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>. Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v para proporcionar 60 mg (44%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 5,60 min, MH<sup>+</sup> 274,0).

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,20 (1H, t, *J* 6,2 Hz), 7,42-7,36 (4H, m), 6,97 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 6,45 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 6,20 (1H, dd, *J* 8,4 2,2 Hz), 4,72 (2H, s), 4,46 (2H, d, *J* 6,2 Hz)

Método 18 (Compuesto XVII)

45 2-(4-Clorobenciltio)-5-nitrobenzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

50 A una suspensión de 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (196,2 mg, 1,0 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadió trietilamina (278 µl, 2 mmol) seguido por 1-(bromometil)-4-clorobenceno (226 mg, 1,1 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante 2 h. Tras enfriar, se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:10 v/v para proporcionar 250 mg (78%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 7,64 min).

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,52 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 8,27 (1H, dd, *J* 8,9 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,42 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 4,67 (2H, s)

Método 19 (Compuesto XVIII)

60 2-(4-Clorobenciltio)benzo[d]oxazol-5-amina (ejemplo comparativo)

65 A una suspensión de 2-(4-clorobenciltio)-5-nitrobenzo[d]oxazol (220 mg, 0,70 mmol) en etanol/agua (5 ml/5 ml) a 90°C se le añadió cloruro de amonio (75 mg, 1,4 mmol), seguido por polvo de hierro (192 mg, 3,44 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 4 h a 90°C. Tras enfriar, se añadió acetato de etilo y se hizo pasar la disolución a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>. Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para proporcionar 190 mg (94%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,54 min, MH<sup>+</sup> 290,9).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,52 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,40 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,26 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 6,74 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 6,54 (1H, dd, *J* 8,7 2,2 Hz), 5,06 (2H, s), 4,55 (2H, s)

5 Método 20 (Compuestos XIX)

N-(2-(4-Clorobenciltio)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida (ejemplo comparativo)

10 A una disolución de 2-(4-clorobenciltio)benzo[d]oxazol-5-amina (87 mg, 0,30 mmol) en piridina seca (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de acetilo (21  $\mu$ l, 0,30 mmol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se añadió agua, se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido y luego con agua. La trituración con dietil éter proporcionó 40 mg (40%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,40 min, MH<sup>+</sup> 333,1).

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,08 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,58-7,52 (3H, m), 7,43-7,35 (3H, m), 4,60 (2H, s), 2,06 (3H, s)

Método 21 (Compuesto XX)

20 2-Cloro-5-nitrobenzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

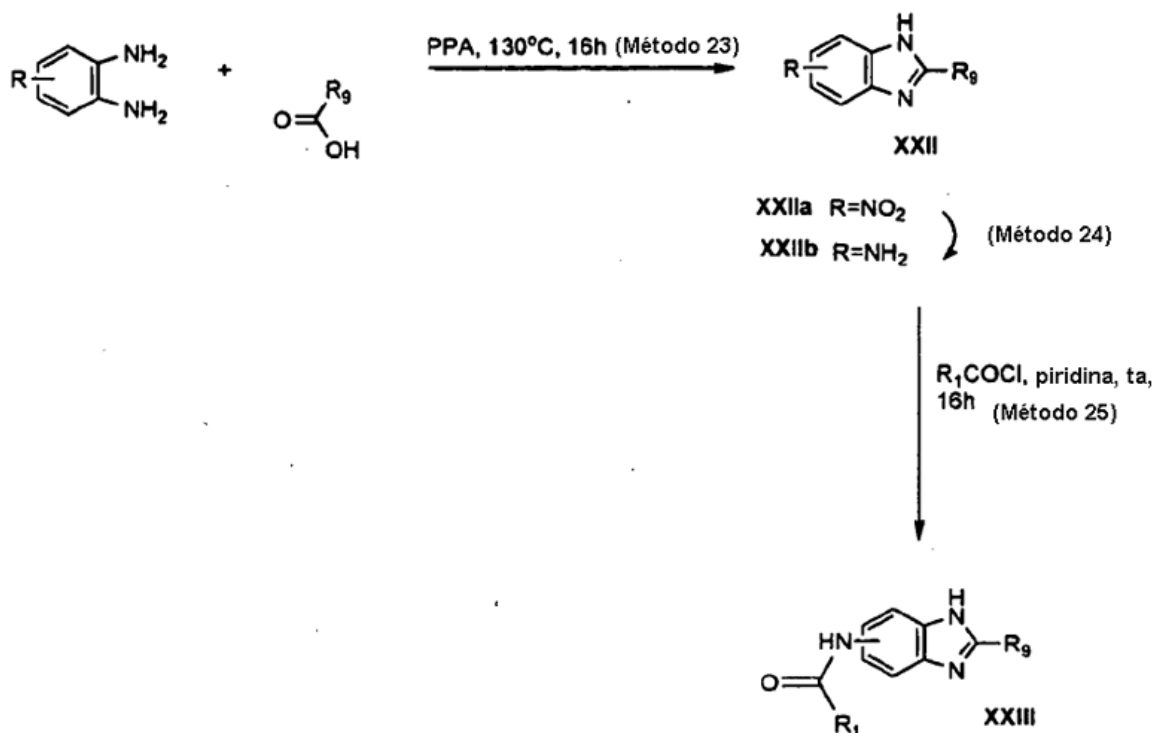
25 A una disolución de 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-iona (2,52 g, 12,86 mmol) en oxiclورو de fósforo (21 ml) se le añadió pentacloruro de fósforo (2,68 g, 12,86 mmol) en una porción. Entonces se calentó la mezcla hasta 100°C durante 2,5 h. Tras enfriar, se eliminó el exceso de oxiclورو de fósforo a vacío y se usó la mezcla resultante en bruto sin caracterización.

Método 22 (Compuesto XXI)

30 5-Nitro-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol (ejemplo comparativo)

35 Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-nitrobenzo[d]oxazol (404 mg, 2,04 mmol), 2-(tributilestannil)-tiofeno (648  $\mu$ l, 2,04 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40,8 mg) en dioxano (12,2 ml) a 100°C durante 16 h bajo nitrógeno. Se añadió acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10:90 v/v y entonces se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 3 mg (2%) del producto del título (RT de CL-EM= 6,95 min).

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,54 (1H, d, *J* 2,2 Hz), 8,27 (1H, dd, *J* 9,0 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, *J* 5,4 1,2 Hz), 7,93 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,69 (1H, dd, *J* 3,7 1,2 Hz), 7,29 (1H, dd, *J* 5,4 3,7 Hz)



#### Método 23 (Compuestos XXII)

##### 5 5-Amino-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol

A ácido polifosfórico a 130°C se le añadieron 4,5-dimetilbenceno-1,2-diamina (500 mg, 3,67 mmol) y ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico (562 mg, 3,67 mmol) y entonces se calentó la mezcla resultante hasta 130°C durante 16 h. Entonces se vertió la disolución en agua y se disolvió el precipitado resultante en acetato de etilo y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v para proporcionar 260 mg (28%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,14 min, MH<sup>+</sup> 254,1).

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 13,07 (1H, s), 12,40 (1H, s), 7,61 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,35 (1H, s), 7,24 (1H, s), 6,19 (1H, dd, *J* 8,5, 2,2 Hz), 6,12 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 5,59 (2H, s), 2,32 (3H, s), 2,30 (3H, s)

Se prepararon todos los compuestos a continuación siguiendo el mismo método general.

##### 20 2-(3-Metil-4-nitrofenil)-1H-benzo[d]imidazol

RT de CL-EM= 5,87 min, MH<sup>+</sup> 254,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 13,20 (1H, a), 9,31 (1H, s), 8,21-8,19 (2H, m), 7,67-7,64 (2H, m), 7,28-7,25 (2H, m), 2,65 (3H, s)

##### 25 2-(6-Nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol

RT de CL-EM= 6,48 min, MH<sup>+</sup> 256,0; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 13,50 (1H, a), 12,40 (1H, a), 8,56 (1H, s), 8,20-8,14 (2H, m), 7,84 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,48-7,43 (1H, m), 7,12-7,04 (2H, m)

#### 30 Método 24 (Compuesto XXIIb)

##### 2-(5-Amino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol (ejemplo comparativo)

35 A 2-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol (90 mg, 0,35 mmol) en acetato de etilo/agua/ácido acético 1:1:0,01 v/v/v (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (15 mg). Se purgó el recipiente de reacción tres veces con nitrógeno, seguido por tres veces con hidrógeno y entonces se dejó con agitación bajo hidrógeno durante 2 h. Finalmente se purgó el recipiente de reacción tres veces con nitrógeno, antes de la filtración sobre un lecho de Celite<sup>®</sup>, que se lavó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en

## ES 2 522 290 T3

columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 2:1 v/v para proporcionar 60 mg (76%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 5,39 min, MH<sup>+</sup> 226,1).

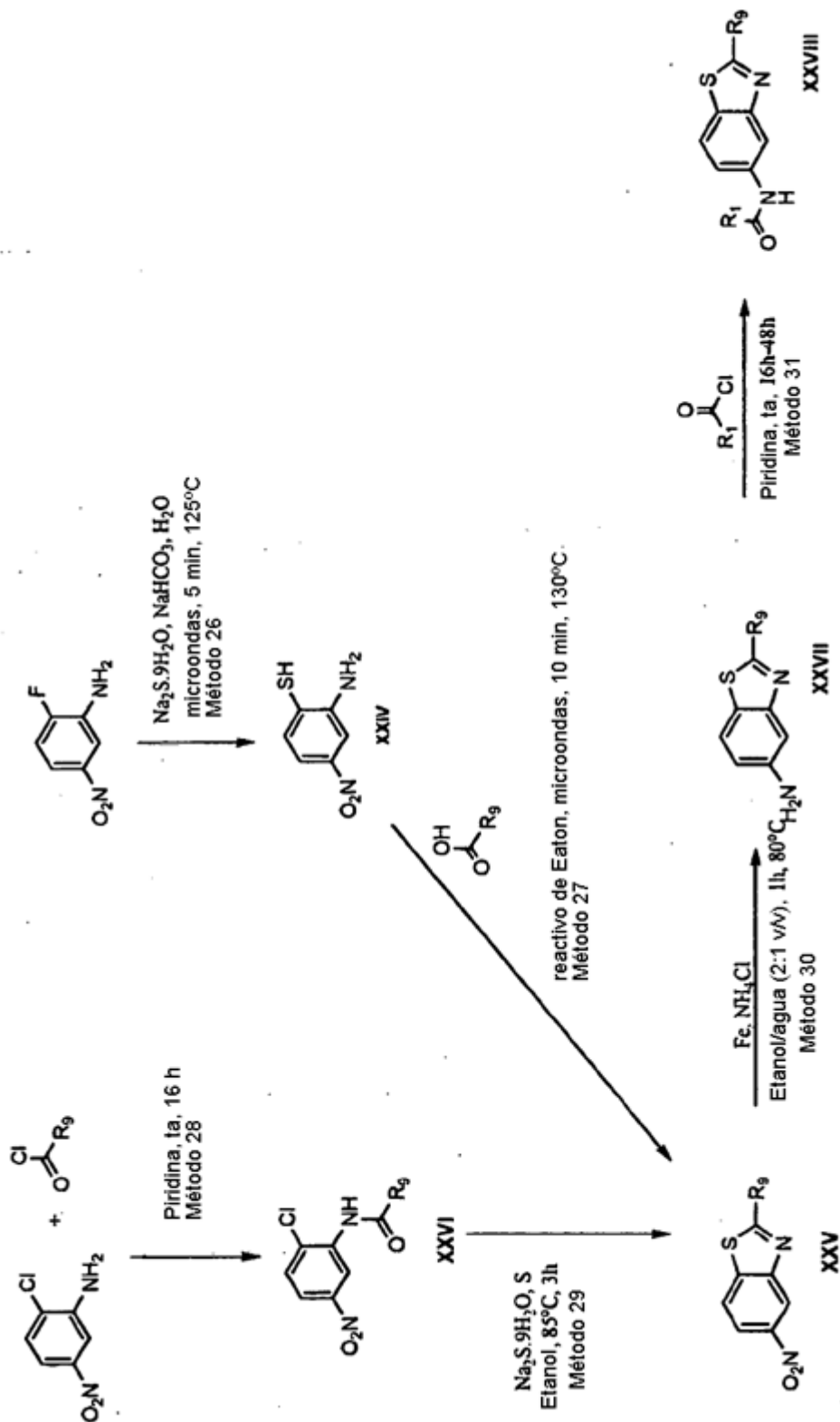
5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 13,28 (1H, a), 12,63 (1H, a), 7,72 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,33-7,28 (2H, m), 6,99-6,94 (2H, m), 6,71-6,58 (2H, m), 5,12 (2H, s)

### Método 25 (Compuestos XXIII)

10 N-(2-p-Tolil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)butiramida (ejemplo comparativo)

15 A una disolución de 2-p-tolil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (150 mg, 0,67 mmol) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de butirilo (77  $\mu$ l, 0,74 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica dos veces con sulfato de cobre acuoso saturado, seguido por bicarbonato de sodio y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v para proporcionar 56 mg (28%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,96 min, MH<sup>+</sup> 294,0).

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 12,68 (1H, a), 9,87 (1H, s), 8,08-8,00 (3H, m), 7,52-7,20 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,31 (2H, t, *J* 7,3 Hz), 1,70-1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* 7,4 Hz)



Método 26 (Compuesto XXIV)

5 2-Amino-4-nitrobenzenotiol (ejemplo comparativo)

Se combinaron 2-fluoro-5-nitroanilina (1 g, 6,41 mmol), sulfuro de sodio nonahidratado (1,7 g, 7,05 mmol), bicarbonato de sodio (600 mg, 7,05 mmol) y agua (15 ml) y se calentaron en el microondas a 125°C durante 5 min. Tras enfriar, se añadió diclorometano y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso 2 M y luego salmuera.



Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 1,1 g (33%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,61-7,55 (2H, m), 7,47 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,31 (3H, s)

5

Método 27 (Compuesto XXVI)

2-(2-Clorofenil)-5-nitrobenzo[d]tiazol (ejemplo comparativo)

10 Se combinaron 2-amino-4-nitrobenzenotiol (315 mg, 1,85 mmol), ácido 2-clorobenzoico (290 mg, 1,85 mmol) y reactivo de Eaton (5 ml) y se calentaron en el microondas a 130°C durante 10 min. Tras enfriar, se vertió la mezcla en agua y se basificó con hidróxido de sodio acuoso 5 M para dar un precipitado, que se separó mediante filtración y se secó para proporcionar 530 mg (98%) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,93 (1H, d, *J* 2,2 Hz), 8,53 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 8,37 (1H, dd, *J* 8,9 2,2 Hz), 8,29 (1H, dd, *J* 7,4 1,9 Hz), 7,78-7,75 (1H, m), 7,70-7,60 (2H, m)

Método 28 (Compuesto XXVI)

20 N-(2-Cloro-5-nitrofenil)-4-metilbenzamida (ejemplo comparativo)

25 A 2-cloro-5-nitroanilina (2 g, 11,59 mmol) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 4-metilbenzoílo (1,6 ml, 12,17 mmol), seguido por piridina (5 ml). Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se añadió acetato de etilo a la disolución para dar un precipitado, que se separó mediante filtración y se lavó dos veces con acetato de etilo y luego hexanos. Entonces se lavó el sólido resultante con bicarbonato de sodio acuoso, hidróxido de sodio acuoso 1 M, agua y hexanos para proporcionar (1,4 g, 42%) del compuesto del título.

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,26 (1H, s), 8,58 (1H, d, *J* 2,8 Hz), 8,11 (1H, dd, *J* 8,9 2,8 Hz), 7,93 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,87 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,38 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,41 (3H, s)

Método 29 (Compuesto XXV)

35 5-Nitro-2-p-tolilbenzo[d]tiazol (ejemplo comparativo)

40 Se calentaron sulfuro de sodio noahidratado (875 mg, 3,78 mmol) y azufre (120 mg, 3,78 mmol) hasta que se fundieron. Se retiró el agua con nitrógeno para dar un sólido. Se añadió el sólido obtenido en porciones a N-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-metilbenzamida (1 g, 3,44 mmol) en etanol (20 ml) a 85°C. Se agitó la disolución a 85°C durante 3 h. Tras enfriar, se añadió HCl acuoso 2 M y se extrajo la disolución tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10:90 v/v para proporcionar 400 mg (43%) del compuesto del título.

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,81 (1H, d, *J* 2,2 Hz), 8,45 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 8,29 (1H, dd; *J* 8,8 2,3 Hz), 8,06 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,44 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,42 (3H, s)

Método 30 (Compuestos XXVII)

50 2-p-Tolilbenzo[d]tiazol-5-amina (ejemplo comparativo)

55 Se suspendió 5-nitro-2-p-tolilbenzo[d]tiazol (400 mg, 1,48 mmol) en etanol/agua (8 ml/4 ml) y se calentó a 80°C. Se añadieron cloruro de amonio (160 mg, 2,96 mmol) y polvo de hierro (414 mg, 7,40 mmol) a la suspensión y se dejó que se agitase la mezcla a 80°C durante 75 min. Tras enfriar, se filtró la disolución a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> y se lavó el lecho con etanol. Se añadió agua al filtrado, se evaporó el etanol y se extrajo la fase acuosa restante con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 220 mg (62%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,51 min, MH<sup>+</sup> 241,0).

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,91 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,68 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,35 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 7,15 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 6,77 (1H, dd, *J* 8,6 2,0 Hz), 5,32 (2H, s), 2,39 (3H, s)

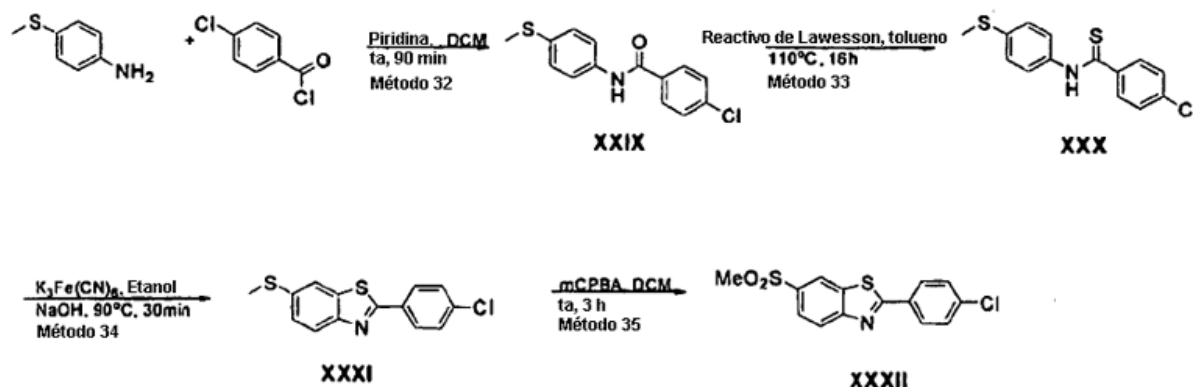
Método 31 (Compuestos XXVIII)

N-(2-p-Tolilbenzo[d]tiazol-5-il)butiramida (ejemplo comparativo)

65 A una disolución de 2-p-tolilbenzo[d]tiazol-5-amina (110 mg, 0,46 mmol) en piridina (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de butirilo (53 µl, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días.

Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con sulfato de cobre acuoso saturado, seguido por bicarbonato de sodio acuoso y finalmente con salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v para proporcionar 25 mg (18%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 7,10 min, MH<sup>+</sup> 311,0).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,12 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 8,02-7,96 (3H, m), 7,58 (1H, dd, *J* 8,6 2,0 Hz), 7,38 (2H, d, *J* 8,0 Hz), 2,40 (3H, s), 2,35 (2H, t, *J* 7,5 Hz), 1,72-1,60 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* 7,4 Hz)



10

#### Método 32 (Compuesto XXIX)

4-Cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzamida (ejemplo comparativo)

15

A 4-(metiltio)anilina (1 ml, 8,19 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió piridina (2 ml, 24,6 mmol). Se enfrió la disolución resultante hasta 10-15°C y se añadió cloruro de 4-clorobenzóilo (1,14 ml, 9,00 mmol) a lo largo de 5 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 min. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con diclorometano, disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M para proporcionar 2,12 g (93%) del compuesto del título.

20

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,31 (1H, s), 7,98 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,73 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,61 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 2,47 (3H, s)

#### Método 33 (Compuesto XXX)

4-Cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzotioamida (ejemplo comparativo)

30

Se calentaron una suspensión de 4-cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzamida (1 g, 3,60 mmol) y reactivo de Lawesson (875 mg, 2,16 mmol) en tolueno (25 ml) hasta 110°C durante 16 h. Tras enfriar, se eliminó el tolueno a vacío y se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de hexanos a acetato de etilo/hexanos 30:70 v/v) para proporcionar 503 mg (48%) del compuesto del título.

35

(RT de CL-EM= 6,98 min, MH<sup>+</sup> 294,1; <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 11,80 (1H, s), 7,85 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,78 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,33 (2H, d, *J* 8,7 Hz)

#### Método 34 (Compuesto XXXI)

2-(4-Clorofenil)-6-(metiltio)benzo[d]tiazol (ejemplo comparativo)

40

A una disolución de hexacianoferrato (III) de potasio (670 mg, 2,04 mmol) en agua (5 ml) a 90°C se le añadió gota a gota a lo largo de 5 minutos una disolución de 4-cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzotioamida (150 mg, 0,51 mmol) en etanol (2 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (1,4 ml, 4,08 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 30 minutos. Tras enfriar, se separó por filtración el precipitado formado y se lavó con agua para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de hexanos a acetato de etilo/hexanos 5:95 v/v) para proporcionar 100 mg (67%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 9,37 min, MH<sup>+</sup> 292,2).

45

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,11-8,06 (3H, m), 7,98 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,65 (2H, d, *J* 8,7 Hz), 7,45 (1H, dd, *J* 8,6 1,9 Hz), 2,58 (3H, s)

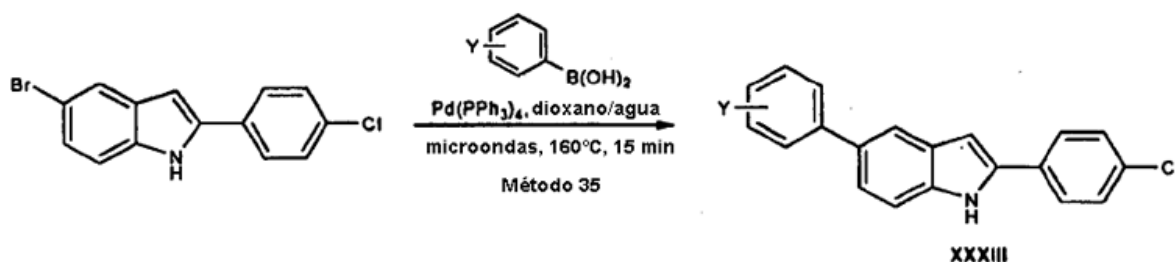
50

Método 35 (Compuesto XXXII)

2-(4-Clorofenil)-6-(metilsulfonyl)benzo[d]tiazol (ejemplo comparativo)

- 5 A una disolución de 2-(4-clorofenil)-6-(metiltio)benzo[d]tiazol (240 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 77% en agua, 710 mg, 4,11 mmol) a lo largo de 5 min. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió cuidadosamente disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y entonces se agitó la mezcla durante 5 min. Entonces se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. Se recristalizó el sólido resultante en acetato de etilo caliente para proporcionar 125 mg (47%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,81 min, MH<sup>+</sup> 324,0).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,61 (1H, dd, *J* 1,8 0,4 Hz), 8,26 (1H, dd, *J* 8,6 0,5 Hz), 8,14-8,09 (3H, m), 7,57 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 3,19 (3H, s)



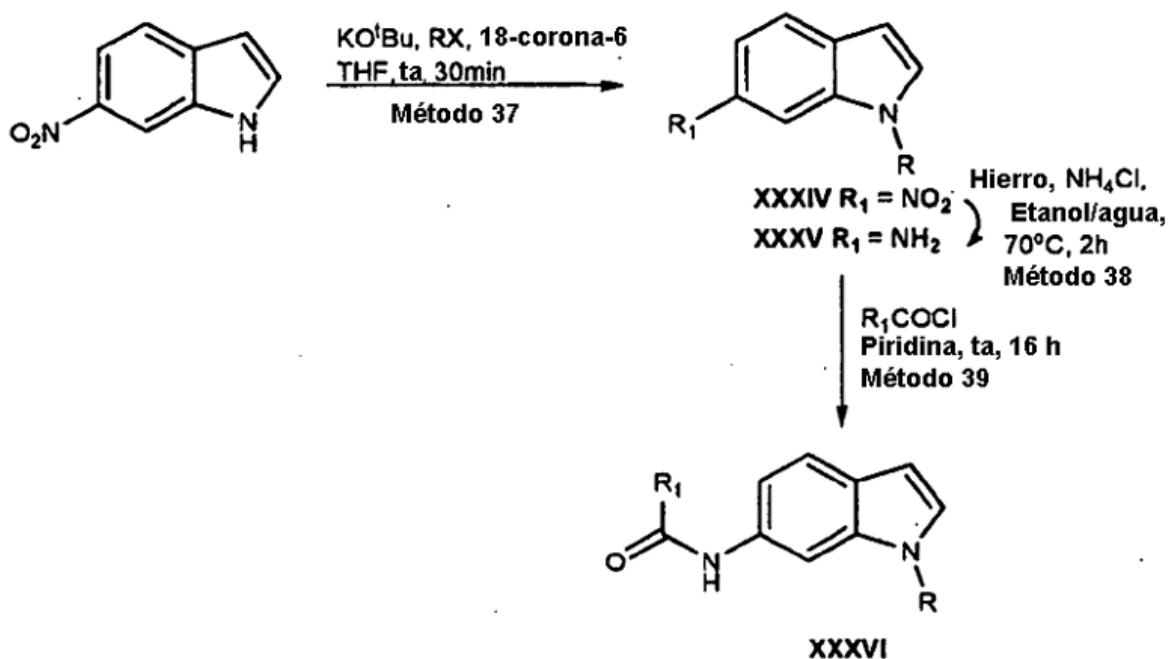
15

Método 36 (Compuestos XXXIII)

2-(4-Clorofenil)-5-fenil-1H-indol (ejemplo comparativo)

- 20 A una suspensión de 5-bromo-2-(4-clorofenil)-1H-indol (200 mg, 0,65 mmol) en dioxano/agua 4:1 v/v (5 ml) se le añadió ácido fenilborónico (87 mg, 0,72 mmol) y algunos miligramos de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se calentó la suspensión resultante en el microondas a 160°C durante 15 min. Tras enfriar, se vertió la reacción en agua para dar un precipitado, que se separó mediante filtración y se lavó con agua. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de hexanos a acetato de etilo/hexanos 30:70 v/v), seguido por una recristalización en acetato de etilo caliente para proporcionar 21 mg (11%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 8,54 min, MH<sup>+</sup> 304,1).

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 11,68 (1H, s), 7,91 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,81 (1H, d, *J* 1,1 Hz), 7,70-7,66 (2H, m), 7,55 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 7,50-7,41 (4H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,01 (1H, d, *J* 1,2 Hz)



Método 37 (Compuesto XXXIV)

1-Metil-6-nitro-1H-indol (ejemplo comparativo)

5 A una disolución de 6-nitro-1H-indol (100 mg, 0,62 mmol) y 18-corona-6 (180 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente terc-butóxido de potasio (76 mg, 0,68 mmol) seguido por yoduro de metilo (42  $\mu$ l, 0,68 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el tetrahidrofurano a vacío. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y luego salmuera. Se  
10 secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 91 mg (84%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,16 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,85 (1H, dd, *J* 8,7 1,9 Hz), 7,49 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,19 (1H, d, *J* 3,1 Hz), 6,43 (1H, dd, *J* 3,1 0,9 Hz), 3,74 (3H, s)

Método 38 (Compuesto XXXV)

1-Metil-1H-indol-6-amina (ejemplo comparativo)

20 Se suspendieron 1-metil-6-nitro-1H-indol (90 mg, 0,51 mmol), cloruro de amonio (55 mg, 1,02 mmol) y polvo de hierro (143 mg, 2,55 mmol) en etanol/agua (2 ml/1 ml) y se calentaron a 70°C durante 2 h. Tras enfriar, se filtró la disolución a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>, que se lavó con etanol. Se añadió acetato de etilo al filtrado y se lavó la fase orgánica con agua dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 30 mg (37%) del compuesto del título.

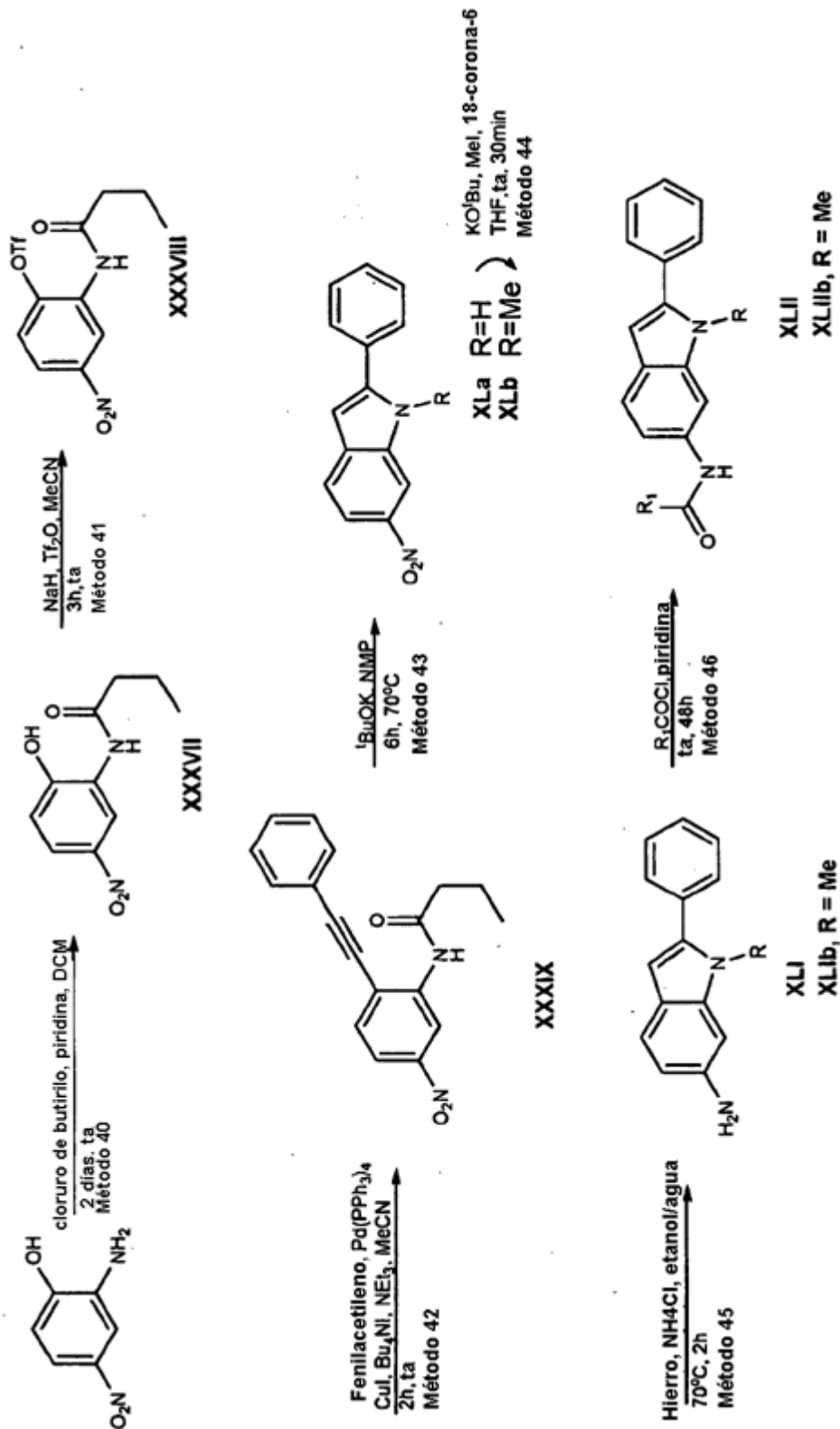
25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,17 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 6,93 (1H, d, *J* 3,1 Hz), 6,51-6,49 (1H, m), 6,41 (1H, dd, *J* 8,3 1,9 Hz), 6,16 (1H, d, *J* 3,1 Hz), 4,76 (2H, s), 3,60 (3H, s)

Método 39 (Compuestos XXXVI)

30 N-(1-Metil-1H-indol-6-il)isobutiramida (ejemplo comparativo)

A una disolución de 1-metil-1H-indol-6-amina (45 mg, 0,31 mmol) en piridina (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de isobutirilo (35  $\mu$ l, 0,34 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h.  
35 Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica tres veces con salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 24,3 mg (36%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 5,73 min, MH<sup>+</sup> 217,2).

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,78 (1H, s), 7,96 (1H, m), 7,44 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,24 (1 H, d, *J* 3,1 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* 8,4 1,7 Hz), 6,35 (1H, dd, *J* 3,0 0,7 Hz), 3,73 (3H, s), 2,68-2,61 (1H, m), 1,13 (6H, d, *J* 6,9 Hz)



Método 40 (Compuesto XXXVII)

5 N-(2-Hidroxi-5-nitrofenil)butiramida (ejemplo comparativo)

A una disolución de 2-amino-4-nitrofenol (10 g, 64,9 mmol) en diclorometano (250 ml) bajo nitrógeno a 0°C se le añadió piridina (10,5 ml, 129,9 mmol) seguido por cloruro de butirilo (7,05 ml, 68,2 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. Tras 30 min a 0°C, se dejó que la disolución se calentase hasta temperatura ambiente durante 2 días. Se lavó

la fase orgánica con disolución acuosa de sulfato de cobre y salmuera. Se separó el material insoluble mediante filtración de la fase acuosa y se lavó con agua para proporcionar 4,95 g (34%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): 11,64 (1H, a), 9,37 (1H, s), 8,95 (1H, d, *J* 2,8 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* 8,9 2,8 Hz), 7,02 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 2,43 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 1,67-1,55 (2H, m), 0,92 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

#### Método 41 (Compuesto XXXVIII)

Trifluorometanosulfonato de 2-butiramido-4-nitrofenilo (ejemplo comparativo)

10 A una disolución de hidruro de sodio (220 mg, 5,58 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió una disolución de N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)butiramida (1 g, 4,46 mmol) en acetonitrilo seco (90 ml). Entonces se agitó la disolución a 0°C durante 30 min. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (825 µl, 4,90 mmol) a 0°C a lo largo de un periodo de 10 min. Tras 3 h a 0°C, se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Entonces se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso diluido, bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de hexanos a acetato de etilo/hexanos 25:75 v/v) para proporcionar 860 mg (54%) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,37 (1H, d, *J* 2,8 Hz), 8,09 (1H, dd, *J* 9,1 2,8 Hz), 7,53 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 2,50 (2H, t, *J* 7,6 Hz), 1,91-1,78 (2H, m), 1,09 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

#### Método 42 (Compuestos XXXIX)

25 N-(5-Nitro-2-(feniletinil)fenil)butiramida (ejemplo comparativo)

30 A una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-butiramido-4-nitrofenilo (860 mg, 2,42 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml) bajo nitrógeno se le añadió yoduro de tetrabutilamonio (1,34 g, 3,62 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (280 mg, 0,24 mmol) y yoduro de cobre (140 mg, 0,72 mmol). Entonces se añadió trietilamina (6 ml), seguido por fenilacetileno (530 µl, 4,83 mmol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se añadió cloruro de amonio para extinguir la reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de hexanos a acetato de etilo) para proporcionar 580 mg (78%) del compuesto del título.

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,81 (1H, s), 8,74 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* 8,6 2,4 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,70-7,67 (2H m), 7,52-7,49 (3H, m), 1,73-1,61 (2H, m), 0,96 (3H, t, *J* 7,5 Hz)

#### 40 Método 43 (Compuesto XLa)

6-Nitro-2-fenil-1H-indol (ejemplo comparativo)

45 A una disolución de N-(5-nitro-2-(feniletinil)fenil)butiramida (580 mg, 1,88 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) bajo nitrógeno se le añadió terc-butóxido de potasio (243 mg, 2,16 mmol). Se calentó la disolución resultante a 70°C durante 6 h y entonces se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas 10 veces con agua, 3 veces con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 15:85 v/v para proporcionar 175 mg (39%) del compuesto del título.

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 12,35 (1H, s), 8,30 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,97-7,90 (3H, m), 7,73 (1H, d, *J* 8,9 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,17 (1H, dd, *J* 2,0 0,8 Hz)

#### 55 Método 44 (Compuesto XLb)

1-Metil-6-nitro-2-fenil-1H-indol (ejemplo comparativo)

60 A una disolución de 6-nitro-2-fenil-1H-indol (106 mg, 0,44 mmol) y 18-corona-6 (130 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio (55 mg, 0,49 mmol) seguido por yoduro de metilo (31 µl, 0,49 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el tetrahidrofurano a vacío. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y luego salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 110 mg (98%) del compuesto del título.

65 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 8,60 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* 8,8 2,1 Hz), 7,82 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,74-7,71 (2H, m), 7,67-

7,57 (3H, m), 6,87 (1H, d,  $J$  0,8 Hz), 3,95 (3H, s)

Método 45 (Compuesto XLI)

5 2-Fenil-1H-indol-6-amina (ejemplo comparativo)

Se suspendieron 6-nitro-2-fenil-1H-indol (175 mg, 0,73 mmol), cloruro de amonio (80 mg, 1,47 mmol) y polvo de hierro (205 mg, 3,68 mmol) en etanol/agua (4 ml/2 ml) y se calentaron a 70°C durante 2 h. Tras enfriar, se filtró la disolución a través de un lecho de Celite®, que se lavó con etanol. Se evaporó la fase orgánica a vacío para obtener un sólido, que se purificó mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de acetato de etilo/hexanos 10:90 v/v a acetato de etilo/hexanos 50:50 v/v) para proporcionar 54 mg (35%) del compuesto del título.

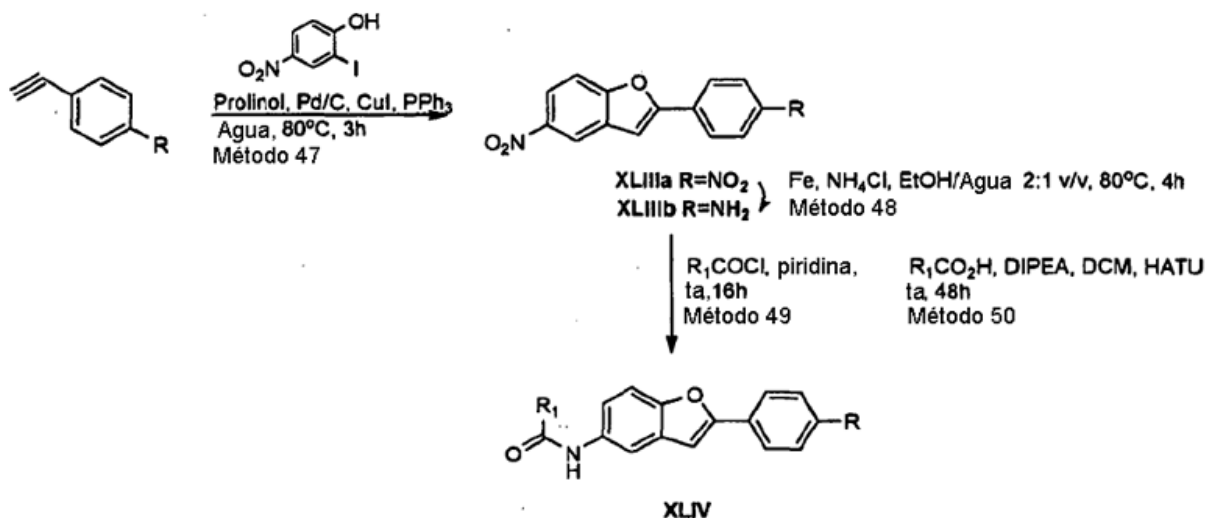
10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 10,88 (1H, s), 7,76-7,72 (2H, m), 7,39 (2H, t,  $J$  7,9 Hz), 7,23-7,16 (2H, m), 6,67 (1H, dd,  $J$  2,0 0,7 Hz), 6,59-6,57 (1H, m), 6,39 (1H, dd,  $J$  8,4 2,0 Hz), 4,82 (2H, s)

Método 46 (Compuestos XLII)

20 N-(2-Fenil-1H-indol-6-il)isobutiramida (ejemplo comparativo)

A una disolución de 2-fenil-1H-indol-6-amina (54 mg, 0,26 mmol) en piridina (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de isobutirilo (30  $\mu\text{l}$ , 0,29 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Cuando se añadió agua, se formó un precipitado. Se recristalizó este sólido en acetato de etilo caliente para proporcionar 15 mg (21%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,27 min,  $\text{MH}^+$  279,0).

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 11,40 (1H, s), 9,74 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,82 (2H, d,  $J$  7,5 Hz), 7,47-7,40 (3H, m), 7,28 (1H, t,  $J$  7,3 Hz), 7,07 (1H, dd,  $J$  8,5 1,6 Hz), 6,83 (1H, d,  $J$  1,1 Hz), 2,67-2,60 (1H, m), 1,13 (6H, d,  $J$  6,7 Hz)



30

Método 47 (Compuesto XLIIIa)

5-Nitro-2-fenilbenzofurano (ejemplo comparativo)

35 Se agitó una disolución de 2-yodo-4-nitrofenol (500 mg, 1,89 mmol), prolinol (573 mg, 5,66 mmol), paladio sobre carbono (60 mg, 0,06 mmol), trifenilfosfina (59,4 mg, 0,226 mmol) y yoduro de cobre (22 mg, 0,113 mmol) en agua (6 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió lentamente etinilbenceno (482 mg, 4,72 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 3 h. Tras enfriar, se añadió acetato de etilo y se hizo pasar la mezcla a través de un lecho de Celite®. Se lavó el filtrado con agua; se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evaporaron. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:40 v/v para proporcionar 134 mg (30%) del compuesto del título.

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO): 8,62 (1H, d,  $J$  2,4 Hz), 8,23 (1H, dd,  $J$  9,1 2,5 Hz), 8,00-7,96 (2H, m), 7,89 (1H, d,  $J$  9,0 Hz), 7,66 (1H, d,  $J$  0,4 Hz), 7,60-7,46 (3H, m)

45

Método 48 (Compuesto XLIIIb)

## 2-Fenilbenzofuran-5-amina (ejemplo comparativo)

A 5-nitro-2-fenilbenzofurano (250 mg, 1,04 mmol) en etanol/agua 2:1 v/v (12 l) a 80°C se le añadió cloruro de amonio (112 mg, 2,09 mmol) y polvo de hierro (292 mg, 5,23 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 4 h.

5 Tras enfriar, se filtró la disolución a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>, que se lavó con etanol. Se evaporó la fase orgánica a vacío para obtener un sólido, que entonces se llevó a acetato de etilo y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron para proporcionar 211 mg (96%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 7,87-7,83 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,28 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,20 (1H, d, *J* 0,7 Hz), 6,74 (1H, d, *J* 2,2 Hz), 6,60 (1H, dd, *J* 8,7 2,3 Hz), 4,88 (2H, s)

Método 49 (Compuestos XLIV)

15 N-(2-Fenilbenzofuran-5-il)isobutiramida (ejemplo comparativo)

A una disolución de 2-fenilbenzofuran-5-amina (210 mg, 1,00 mmol) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de isobutirilo (120 µl, 1,10 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h.

20 Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de sulfato de cobre seguido por disolución acuosa saturada de carbonato de potasio. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de acetato de etilo/hexanos 1:3 v/v a acetato de etilo/hexanos 1:2 v/v) para proporcionar 134 mg (48%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,81 min, MH<sup>+</sup> 280,1).

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 9,87 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,91 (2H, d, *J* 7,4 Hz), 7,58-7,48 (3H, m), 7,45-7,38 (3H, m), 2,66-2,54 (1H, m), 1,13 (6H, d, *J* 6,8 Hz)

Método 50 (Compuesto XLIV)

30 2-Fenil-5-(3',3',3'-trifluoropropanamido)benzofurano (ejemplo comparativo)

A ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (136 mg, 1,06 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió HATU (468 mg, 1,23 mmol) y diisopropiletilamina (580 µl, 3,35 mmol). Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Entonces se añadió 2-fenilbenzofuran-5-amina (234 mg, 1,12 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica una vez con agua acuosa saturada. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna que se eluye usando un gradiente (de acetato de etilo/hexanos 1:3 v/v a acetato de etilo/hexanos 1:1 v/v) seguido por trituración en acetato de etilo para proporcionar 99,3 mg (28%) del compuesto del título (RT de CL-EM= 6,62 min).

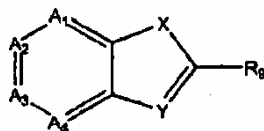
40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO): 10,37 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 7,92 (2H, dd, *J* 7,5 1,5 Hz), 7,61 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 7,55-7,41 (4H, m), 7,38 (1H, dd, *J* 8,9 2,2 Hz), 3,53 (2H, c, *J* 11,2 Hz)

45 Los compuestos enumerados en la tabla 2 pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos anteriormente, o mediante métodos de la bibliografía conocidos o adaptados por los expertos en la técnica.



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker,



(I)

en la que

X es O;

Y es N;

R<sub>9</sub> es -L-R<sub>3</sub>;

L es (i) un enlace sencillo; o (ii) un grupo ligador seleccionado de: (a) -O-, -S- y -(CO)<sub>n</sub>NR<sub>18</sub>-; (b) alquileo, alquenileno y alquinileno, cada uno de los cuales está interrumpido opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -NR<sub>18</sub>-, o uno o más de enlace C-C sencillo, doble o triple; y (c) un enlace -N-N- sencillo o doble; en el que n es un número entero de desde 0 hasta 2; y R<sub>18</sub> es hidrógeno, alquilo o C(O)R<sub>16</sub>;

R<sub>3</sub> es alquilo, alcoxilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada aparición de R<sub>2</sub> es independientemente alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido, tioarilo opcionalmente sustituido o ariloxilo opcionalmente sustituido; alcoxilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo opcionalmente sustituido; hidroxilo; arilo opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo opcionalmente sustituido; tioarilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido; halógeno; NO<sub>2</sub>; CN; OC(=W)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; NR<sub>13</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>; C(=W)R<sub>16</sub>; NR<sub>15</sub>C(=W)R<sub>17</sub>; o P(=O)OR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>;

W es O, S o NR<sub>20</sub>;

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, son N o CR<sub>1</sub>, en los que todos de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> son CR<sub>1</sub>, o uno de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> es nitrógeno;

cada aparición de R<sub>1</sub> es independientemente (i) hidrógeno; o (ii) R<sub>2</sub>; en la que al menos una aparición de R<sub>1</sub> es NR<sub>15</sub>C(=W)R<sub>17</sub>; NHCONHR<sub>15</sub>', en los que R<sub>15</sub>' es fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o CO-fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno; NHSO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); NHSO<sub>2</sub>-fenilo; SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o P(=O)OR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>;

cuando en una pareja adyacente de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> cada uno representa CR<sub>1</sub>, los átomos de carbono adyacentes junto con sus sustituyentes R<sub>1</sub> forman opcionalmente un anillo B;

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo;

R<sub>12</sub> es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o (b) NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;

R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R<sub>16</sub> es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o (b) hidroxilo, alcoxilo o NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;

R<sub>17</sub> es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; (b) NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; (c) NR<sub>10</sub>'R<sub>11</sub>', en los que R<sub>10</sub>' y R<sub>11</sub>' son cada uno independientemente hidrógeno, CO-alquilo o CO-arilo opcionalmente sustituido; o (d) alquilo sustituido con uno o más de halógeno, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido o NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;

- R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;
- 5 R<sub>20</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con arilo, alcoxilo opcionalmente sustituido con arilo, arilo, CN, alcoxilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, alcanóilo opcionalmente sustituido, aroilo opcionalmente sustituido, NO<sub>2</sub> o NR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>; en el que R<sub>30</sub> y R<sub>31</sub> son cada uno independientemente (i) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o (ii) uno de R<sub>30</sub> y R<sub>31</sub> es alcanóilo opcionalmente sustituido o aroilo opcionalmente sustituido;
- 10 cuando cualquiera de los sustituyentes representa arilo, el arilo es un hidrocarburo aromático o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; y
- 15 cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, el alquilo es un cicloalquilo o alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado.
2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, el alquilo está saturado y tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono.
3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que cuando cualquiera de los sustituyentes representa arilo, el arilo es (i) fenilo o naftaleno; o (ii) furano, tiofeno, pirrol o piridina.
- 20 4. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo B es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o insaturado; o en el que el anillo B es un anillo de benceno.
- 25 5. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que al menos un R<sub>1</sub> es NR<sub>15</sub>C(=O)R<sub>17</sub>; o en el que al menos un R<sub>1</sub> es NHC(O)R<sub>17</sub>, en el que R<sub>17</sub> es (a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (b) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino o fenilo; (c) CH=CH-fenilo; o (d) naftilo, piridinilo, tienilo o furanilo.
- 30 6. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que uno o ambos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es distinto de -COOH.
- 35 7. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que al menos uno de R<sub>1</sub> es NHCONHR<sub>15'</sub>, en el que R<sub>15'</sub> es fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o CO-fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.
- 40 8. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que al menos uno de R<sub>1</sub> es NHSO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o NHSO<sub>2</sub>-fenilo.
9. Compuestos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que al menos uno de R<sub>1</sub> es SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 45 10. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sub>3</sub> es arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes; o en el que R<sub>3</sub> es un sistema mono o bicíclico aromático de 5-10 miembros.
- 50 11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el sistema aromático es un hidrocarburo; o en el que el sistema aromático es benceno o naftaleno; o en el que el sistema aromático es un sistema heterocíclico que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o en el que el sistema aromático es tiofeno, furano, piridina o pirrol.
- 55 12. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que cada aparición de R<sub>2</sub> es independientemente
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con tienilo o fenoxilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno;
- 60 alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- fenilo;
- tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 65 tienilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

NO<sub>2</sub>;

CN;

5 NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, en el que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

halógeno;

10 SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

NHCOR<sub>17</sub>, en el que R<sub>17</sub> es:

15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con (i) fenilo; (ii) halógeno; (iii) fenilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxilo o halógeno; o (iv) heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros; o

20 fenilo o heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxilo o SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> es *N*-pirrol, *N*-piperidina, *N'*-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-*N*-piperazina o *N*-morfolina.

25 14. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que L es un enlace.

15. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que uno de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> es nitrógeno.

16. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que todos de A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> son CR<sub>1</sub>.

30 17. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla:

1	N-(2-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
2	N-(2-(4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
6	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
7	3-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida
8	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida
9	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida
10	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida
11	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
12	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
13	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
19	4-cloro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
20	4-metoxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
22	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
23	4-cloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
24	4-metil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
25	4-metoxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
26	2-metoxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
27	4-(dimetilamino)-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
28	3,4-dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
29	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida
30	3,5-dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
31	4-fluoro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

ES 2 522 290 T3

32	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida
33	2-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida
34	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)cinamida
35	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-1-naftamida
36	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-naftamida
37	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
39	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
40	4-cloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
41	4-metil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
42	4-metoxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
43	2-metoxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
44	4-(dimetilamino)-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
45	3,4-dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
46	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida
47	3,5-dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
48	4-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
49	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida
50	2-fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida
51	3-fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida
52	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)cinamamida
53	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida
54	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
55	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
56	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
57	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
58	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
59	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida
40	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
61	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
62	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
63	4-cloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
64	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida
65	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida
66	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida
67	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida
68	3,4-dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
69	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida
70	3,5-dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
71	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida
72	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida
73	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida
74	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida
75	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida

76	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
77	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
78	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
79	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
81	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
83	4-metoxi-N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
84	5-(etilsulfonyl)-2-fenilbenzo[d]oxazol
86	2-fenilnafto[1,2-d]oxazol
87	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
88	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
89	4-cloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
90	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida
91	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida
92	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida
93	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida
94	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida
95	3,5-dicloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
96	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida
97	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida
98	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida
99	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
100	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
101	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
102	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
103	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
113	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
114	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
115	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida
116	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida
117	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
118	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
119	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
120	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
121	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
122	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
123	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida
124	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida
125	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
126	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
127	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
128	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
134	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida
135	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida

ES 2 522 290 T3

136	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida
137	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
138	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida
139	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
140	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida
141	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
144	N,N-dietil-4-(5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)anilina
146	N,N-dietil-4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)anilina
160	3-metoxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida
165	N-(2-bencilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida
170	N-(2-feniloxazolo[5,4-b]piridin-6-il)butiramida
179	5-(etilsulfonil)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol
180	2-(4-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
193	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida
200	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida
201	N-(2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
202	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
203	N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
204	N-(2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
207	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida
208	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pivalamida
209	2,2,2-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida
210	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pivalamida
211	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida
219	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilpropionamida
220	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida
221	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bencenosulfonamida
225	N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
226	N-(2-o-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
227	N-(2-bencilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida
228	N-(2-bencilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
229	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
230	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
231	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
233	4,4,4-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butanamida
235	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-il)butiramida
236	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-il)isobutiramida
239	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
240	1-fenil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)urea
241	1-isopropil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)urea
242	N-(2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida
243	N-(2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
244	N-(2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida

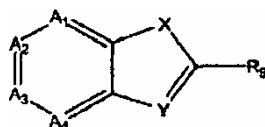
245	N-(2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
248	N-(2-ciclohexilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
249	N-(2-ciclohexilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida
253	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida
254	3,3,3-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida
255	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida
256	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)butiramida
257	N-(2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
258	N-(2-(4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
259	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida
260	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida
261	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida
265	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida
266	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclobutanocarboxamida
268	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
270	N-(2-(5-cloropiridin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
271	N-(2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
272	(S)-2-amino-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida
273	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
275	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metilpropanotioamida
281	2-(4-clorofenil)-5-(isopropilsulfonil)benzo[d]oxazol
285	3-morfolino-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida
293	2-(3-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
298	2-(2-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
300	N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
301	2-(3,4-diclorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
302	N-(2-fenetilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
304	2-(2,3-diclorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
309	N-(2-(1-feniletil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
310	2-(4-clorofenil)-5,6-metilendioxibenzoxazol
311	N-(2-(2,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
320	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilisobutiramida
323	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-metoxipropanamida
340	N-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
341	N-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
342	N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
343	N-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
344	N-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
345	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida
346	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopentanocarboxamida
347	N-(5-cloro-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida
349	N-(2-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
351	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida

352	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida
353	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)ciclopropanocarboxamida
354	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida
355	N-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
361	2-(3,4-clorofenil)-5,6-metilendioxi-benzoxazol
362	(S)-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida
363	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida
364	N-(2-ciclopentilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
365	N-(4-(5-acetamidobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida
368	N-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
370	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida
373	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida
374	N-(2-(4-acetamidofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
376	2,3-dicloro-N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida
377	(S)-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-(metilamino)propanamida
384	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
385	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida
390	5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol
391	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
392	2-ciclohexil-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
393	2-(5-cloropiridin-2-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
394	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
398	N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-clorobenzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida
400	2-(4-clorofenil)-5-(metilsulfonil)benzo[d]oxazol
409	2-(4-clorofenil)nafto[1,2-d]oxazol
410	N-(2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
411	N-(2-(bifenil-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
412	N-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
413	N-(2-(6-bromonaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
415	N-(2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
416	N-(2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
418	5-(etilsulfonil)-2-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol
419	N-(2-(furan-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
422	5-(etilsulfonil)-2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol
423	5-(etilsulfonil)-2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol
424	2-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
425	2-(4-ciclohexilfenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
426	2-(bifenil-4-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol
427	5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol
429	5-(etilsulfonil)-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol
430	N-(2-(4-ciclohexilfenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida
431	5-(etilsulfonil)-2-(6-fluoronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol
432	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol



434	2-(3,4-diclorofenil)-5-(isopropilsulfonyl)benzo[d]oxazol
436	5-(etilsulfonyl)-2-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol
437	2-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)naftalen-1-ol
438	2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol
441	5-(etilsulfonyl)-2-(5-metilfuran-2-il)benzo[d]oxazol
442	N-(4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida
443	5-(etilsulfonyl)-2-(4-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol
444	5-(etilsulfonyl)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol
445	2-(benzofuran-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol
447	5-amino-2-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)fenol
466	1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3-fenilurea
467	1-metil-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)urea
468	2-cloro-N-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-ilcarbamoil)benzamida
517	N-(2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida
519	N-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida
570	2-butil-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol
455	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il(etil)fosfinato de metilo
571	5-(etilsulfonyl)-2-propilbenzo[d]oxazol
572	2-etil-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol
578	2-(4-clorofenil)-5-(propilsulfonyl)benzo[d]oxazol
668	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida.

18. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker,



(I)

5

en la que

X es O;

10

Y es N;

R<sub>9</sub> es -L-R<sub>3</sub>;

15

L es (i) un enlace sencillo; o (ii) un grupo ligador seleccionado de: (a) -O-, -S- y -(CO)<sub>n</sub>NR<sub>18</sub>-; (b) alquileo, alqueniileo y alquinileo, cada uno de los cuales está interrumpido opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -NR<sub>18</sub>-, o uno o más de enlace C-C sencillo, doble o triple; y (c) un enlace -N-N- sencillo o doble; en el que n es un número entero de desde 0 hasta 2; y R<sub>18</sub> es hidrógeno, alquilo o C(O)R<sub>16</sub>;

20

R<sub>3</sub> es alquilo, alcoxilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

25

cada aparición de R<sub>2</sub> es independientemente alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido, tioarilo opcionalmente sustituido o ariloxilo opcionalmente sustituido; alcoxilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo opcionalmente sustituido; hidroxilo; arilo opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo opcionalmente sustituido; tioarilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido; halógeno; NO<sub>2</sub>; CN; OC(=W)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; NR<sub>13</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>; C(=W)R<sub>16</sub>; NR<sub>15</sub>C(=W)R<sub>17</sub>; o P(=O)OR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>;

30

W es O, S o NR<sub>20</sub>;

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  y  $A_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan N o  $CR_1$ , en los que todos de  $A_1$ - $A_4$  son  $CR_1$ , o uno de  $A_1$ - $A_4$  es nitrógeno;

5 cada aparición de  $R_1$  es independientemente (i) hidrógeno; o (ii)  $R_2$ ; en la que al menos una aparición de  $R_1$  es  $NR_{15}C(=W)R_{17}$ ;  $NHCONHR_{15}'$ , en los que  $R_{15}'$  es fenilo, alquilo  $C_1$ - $C_6$  o CO-fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno;  $NHSO_2$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;  $NHSO_2$ -fenilo;  $SO_2$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; o  $P(=O)OR_{40}R_{41}$ ; cuando en una pareja adyacente de  $A_1$ - $A_4$  cada uno representa  $CR_1$ , los átomos de carbono adyacentes junto con sus sustituyentes  $R_1$  forman opcionalmente un anillo B;

10  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o  $R_{10}$  y  $R_{11}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo;

15  $R_{12}$  es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o (b)  $NR_{10}R_{11}$ ,

20  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{15}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

$R_{16}$  es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o (b) hidroxilo, alcoxilo o  $NR_{10}R_{11}$ ;

25  $R_{17}$  es (a) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; (b)  $NR_{10}R_{11}$ ; (c)  $NR_{10}R_{11}'$ , en los que  $R_{10}'$  y  $R_{11}'$  son cada uno independientemente hidrógeno, CO-alquilo o CO-arilo opcionalmente sustituido; o (d) alquilo sustituido con uno o más de halógeno, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido o  $NR_{10}R_{11}$ ;

30  $R_{40}$  y  $R_{41}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

35  $R_{20}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con arilo, alcoxilo opcionalmente sustituido con arilo, arilo, CN, alcoxilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, alcanóilo opcionalmente sustituido, aroílo opcionalmente sustituido,  $NO_2$  o  $NR_{30}R_{31}$ ; en el que  $R_{30}$  y  $R_{31}$  son cada uno independientemente (i) hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o (ii) uno de  $R_{30}$  y  $R_{31}$  es alcanóilo opcionalmente sustituido o aroílo opcionalmente sustituido;

40 cuando cualquiera de los sustituyentes representa arilo, el arilo es un hidrocarburo aromático o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; y

cuando cualquiera de los sustituyentes representa alquilo, el alquilo es un cicloalquilo o alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado.

45 19. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es 5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol.

20. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

50 21. Compuesto según la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker.

Figura 1 Ensayo de indicador luciferasa (células H2K murinas)

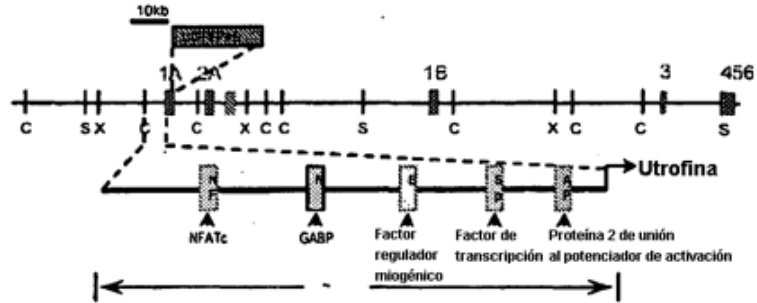
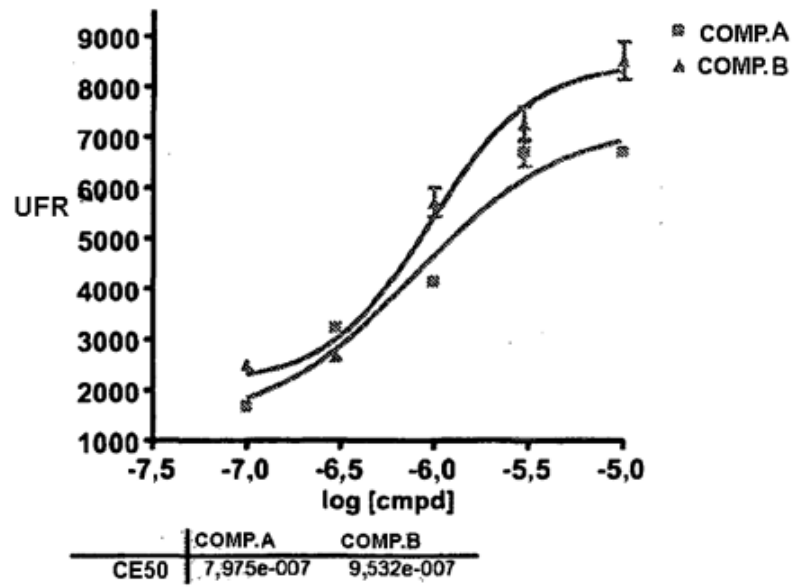


Figura 2 Inducción de luciferasa dependiente de la dosis



COMP.A - 5-amino-2-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol  
 COMP.B - 2-(4-(dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina

Figura 3 Un ejemplo de secciones de músculo TA teñidas con anticuerpo específico para utrofina de ratón

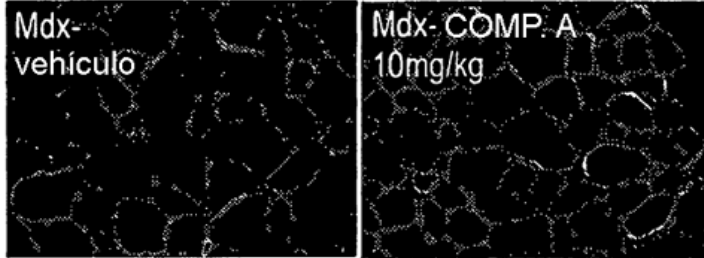


Figura 4 Ratones expuestos a COMP.-A (V2 y V3) mostraron un aumento de los niveles de expresión de utrofina en comparación con control:

