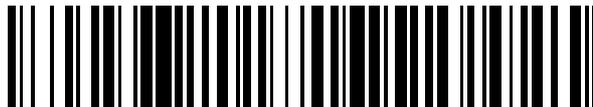


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 170**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11702802 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2523952**

54 Título: **Inhibidores de quinasas de oxazol**

30 Prioridad:

12.01.2010 US 294226 P

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

26.06.2015

73 Titular/es:

**AB SCIENCE (100.0%)
3, avenue George V
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MOUSSY, ALAIN;
BENJAHAD, ABDELLAH;
MARTIN, JASON;
CHEVENIER, EMMANUEL;
PEZ, DIDIER;
SANDRINELLI, FRANCK y
PICOUL, WILLY**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 539 170 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

Inhibidores de quinasas de oxazol.

5 La presente invención se refiere a derivados de azol sustituidos que modulan, regulan y/o inhiben selectivamente la transducción de señales mediada por ciertas proteína quinasas nativas y/o mutantes implicadas en diversas enfermedades humanas y animales tales como trastornos proliferativos celulares, metabólicos, alérgicos y degenerativos. En particular, varios de estos compuestos son potentes y selectivos inhibidores de Flt-3 o/e inhibidores de syk.

10 **Antecedentes de la invención**

Las proteína quinasas son proteínas de tipo receptor o de tipo no receptor, que transfieren el fosfato terminal de ATP a residuos de aminoácidos, tales como residuos tirosina, treonina, serina, de proteínas, activando o inactivando de este modo rutas de transducción de señales. Se sabe que estas proteínas están implicadas en muchos mecanismos celulares, que en caso de alteración, causan trastornos tales como proliferación y migración celular anormales así como inflamación.

15 A día de hoy, existen más 500 proteína quinasas conocidas. Están incluidas las bien conocidas Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, Axl, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, Cdk4, Cdk5, Cdk6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, Fes, Fer, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-3, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mer, MNK1, MLK1, mTOR, p38, PDGFR α , PDGFR β , PDPK1, PI3K α , PI3K β , PI3K δ , PI3K γ , Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC teta, Plk1, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, RON, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Tyk2, VEGFR1/Flt-1, VEGFR2/Kdr, VEGFR3/Flt-4, Yes y Zap70.

20 Entre los receptores de tirosina quinasa, Flt-3 es de especial interés. De hecho, del 60 al 80% de los blastos con leucemia mieloide aguda (LMA) expresan el receptor Flt-3, el receptor para el ligando de Flt-3 y en un elevado porcentaje de leucemias linfoblásticas agudas (LLA). Tanto ligando como receptor han sido identificados directamente o en colaboración en U119 (Hannum et al., Nature 368, págs. 643-648, 1994; Rosnet et al., Genomics 9, págs. 380-385, 1991). Flt-3 media la diferenciación y proliferación de células madre hematopoyéticas normales y media las señales de proliferación y supervivencia en blastos con LMA. Aunque Flt-3 se expresa de forma más habitual en la forma de tipo silvestre, el clon leucémico del 30 al 35% de los pacientes con LMA (Nakao et al., Leukemia 12, págs. 1911-1918, 1996), expresa una forma mutada de Flt-3 que contiene una duplicación en tándem interna (Flt-3 ITD) de la secuencia codificante del dominio yuxtamembrana. Esta mutación causa activación constitutiva del receptor y el crecimiento autónomo independiente de citoquinas. También se ha descrito que una cohorte de pacientes con LMA (~7%) contiene mutaciones en el bucle de activación de Flt-3 cerca de la posición del aminoácido Asp835 (Flt-3D835) (Yamamoto et al., Blood 97, págs. 2434-2439, 2001). Las mutaciones de Flt-3 se han notificado también a una frecuencia del 15% en LMA secundaria y pueden estar asociadas con la progresión de la enfermedad o recaída de LMA.

25 Los pacientes con mutaciones de Flt-3 tienen a tener un mal pronóstico, con tiempos de remisión y supervivencia libre de enfermedad reducidos. Los inhibidores específicos de Flt-3 quinasa nativa y/o mutante presentan una diana atractiva para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos y neoplasias hematológicas.

30 La tirosina quinasa esplénica (Syk), una proteína tirosina quinasa intracelular, es un mediador clave de señalización de inmunorreceptores en un huésped de células inflamatorias incluyendo células B, mastocitos, macrófagos y neutrófilos (Wong Br et al (2004), Expert Opin Investig Drugs, 13, 743-762). Syk también está ampliamente expresada en células no hematopoyéticas como fibroblastos, células de cáncer de mama, células de carcinoma de colon, hepatocitos, células neuronales y células endoteliales vasculares (Okamura S et al (1999), Oncol Res 11, 281-285). Originalmente, se pensaba que Syk funcionaba principalmente en la señalización de inmunorreceptores tales como el receptor de Fc (FcR) y el receptor de células B (BCR). Sin embargo, estudios recientes demostraron el papel crucial de Syk en la señalización celular de diversos estímulos celulares incluyendo IL-1, factor de necrosis tumoral- α (TNF α), lipopolisacárido y β 1-integrina (Yamada T et al (2001), J Immunol, 167, 283-288). Por ejemplo, Syk puede ser activada por TNF α , dando como resultado fosforilación de MAPK y translocación de NF- κ B en las líneas celulares hematopoyéticas (Takada Y y Aggarwal BB (2004), J Immunol, 173, 1066-1077). La producción de quimioquina inducida por IL-1 en fibroblastos de pólipos nasales también está mediada por activación de Syk (Yamada T et al (2001), J Immunol, 167, 283-288). Syk ha emergido como una diana terapéutica potencial para el tratamiento de trastornos alérgicos y autoinmunitarios.

35 **Meta de la invención**

El principal objetivo que subyace en la presente invención es, por lo tanto, encontrar compuestos potentes y

selectivos capaces de inhibir una proteína quinasa de tipo silvestre y/o mutada, en particular tirosina quinasa de tipo silvestre y/o mutada, y más particularmente Flt-3 y/o syk de tipo silvestre y/o mutada.

Se han descrito muchos compuestos diferentes como inhibidores de tirosina quinasa Flt-3, por ejemplo, AG1295 y AG1296; Lestaurinib (Cephalon); CEP-5214 y CEP-7055 (Cephalon); CHIR-258 (Chiron Corp.); EB-IO e IMC-EBIO (ImClone Systems Inc.); GTP-14564 (Merk Biosciences Reino Unido). Midostaurina (Novartis AG); MLN 608 (Millennium EE. UU.); MLN-518 y MLN-608 (Millennium Pharmaceuticals Inc.); SU-11248 (Pfizer EE. UU.); SU-11657 (Pfizer EE. UU.); SU-5416 y SU-5614; THRX-165724 (Theravance Inc.); AMI-10706 (Theravance Inc.); VX-528 y VX-680 (Novartis Suiza), Merck & Co EE. UU.); y XL-999 (Exelixis EE. UU.); AC220 (Ambit Biosciences Corp. EE. UU.). Las siguientes solicitudes internacionales PCT y solicitudes de patente estadounidense desvelan moduladores de quinasa adicionales, incluyendo moduladores de Flt-3: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2003024969, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749 y WO 2008016665.

Se describió que el compuesto R406 (Rigel Pharmaceuticals) inhibe Syk (Brasemann, Taylor et al. J Pharmacol Exp Ther, (2006), 319(3), 998-1008). Curiosamente y después de Syk, la autofosforilación de Flt-3 fue inhibida de la forma más potente por R406 a aproximadamente 5 veces menos potencia que la actividad de Syk (Brasemann, Taylor *et al.*, 2006). Aunque el mecanismo de acción exacto del inhibidor de Rigel R406 no está claro, los datos sugieren que la inhibición de quinastas que median en la señalización de supervivencia en linfocitos es clínicamente beneficiosa.

En particular, la invención pretende proporcionar compuestos y su uso para modular, regular y/o inhibir selectivamente la transducción de señales mediada por cierta proteína quinasa nativa y/o mutante, y en particular tirosina quinastas implicadas en diversas enfermedades humanas y animales tales como trastornos proliferativos celulares, metabólicos, alérgicos y degenerativos. Más particularmente, estos compuestos son potentes y selectivos inhibidores de Flt-3 y/o Syk.

La invención pretende notablemente proporcionar ciertos compuestos para tratar LMA o LLA

Descripción de la invención

Compuestos de la presente invención se seleccionaron por su capacidad para inhibir una proteína quinasa y, en particular, una tirosina quinasa y, más particularmente, Flt-3 y/o mutante de Flt-3 (especialmente Flt-3 ITD), y/o Syk.

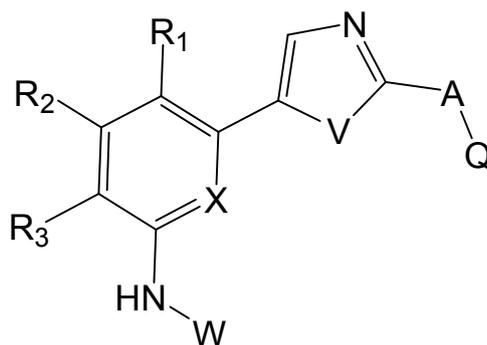
En relación con la presente invención, los inventores han descubierto que compuestos que presentan sustituciones específicas en derivados de oxazol y tiazol son potentes y selectivos inhibidores de Flt-3 nativo y/o mutante. Estos compuestos son buenos candidatos para tratar un trastorno proliferativo celular y/o trastornos relacionados con Flt-3. Dichos trastornos son proliferación y migración celular anormales así como inflamación donde la expresión de Flt-3 debe inhibirse o donde sea necesario modular, regular y/o inhibir selectivamente la transducción de señales mediada por cierto Flt-3 nativo y/o mutante. En particular, la invención se refiere a compuestos y su uso para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos y neoplasias hematológicas. Dichos trastornos incluyen leucemia mielóide aguda, y leucemias linfoides agudas.

En relación con la presente invención, los inventores han descubierto que compuestos que presentan sustituciones específicas en derivados de oxazol y tiazol son potentes y selectivos inhibidores de syk.

Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que pertenecen a los derivados de azol sustituidos. Estos compuestos son capaces de inhibir selectivamente la transducción de señales que implica una proteína quinasa, y en particular una tirosina quinasa y, más particularmente, la tirosina fosfoquinasa Flt-3 y formas mutantes de la misma y/o syk.

En la descripción anterior, cualquier referencia a proteína quinasa y, en particular, a tirosina quinasa se refiere implícitamente a Flt-3 y/o syk. En una primera realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, que puede representar formas de base libre de las sustancias o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas:



FÓRMULA I

en los que los sustituyentes A, Q, X, R1, R2, R3, V y W en la fórmula I se definen de la siguiente manera:

A es uno de los siguientes:

- 5
- i) $N(R_4)(CH_2)_n$ donde n es $0 < n < 3$
 - ii) $O(CH_2)_n$ donde n es $0 < n < 3$
 - iii) $S(CH_2)_n$ donde n es $0 < n < 3$
 - iv) $(CH_2)_n$ donde n es $0 \leq n < 4$
 - v) $C(O)(CH_2)_n$ donde n es $0 < n < 3$
- 10
- vi) $C(R_4)=C(R_5)$
 - vii) $C \equiv C(R_5)$

R4 y R5 cada uno independientemente son hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} ;

X es CH o N;

15 V es O;

Q se selecciona entre:

- i) un grupo alquilo¹, o
- ii) un grupo arilo¹, o
- iii) un grupo heteroarilo¹;

20 un grupo alquilo¹ se define como un grupo alquilo lineal, ramificado o cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como trifluorometilo, carboxilo, ciano, nitro, formilo; así como CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' son un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente un halógeno

25 (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; o un grupo cicloalquilo;

un grupo arilo¹ se define como fenilo o una variante sustituida del mismo que porta cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes, tales como

- halógeno (seleccionado entre I, F, Cl o Br),
 - un grupo alquilo¹,
- 30
- un grupo arilo o heteroarilo,
 - un grupo trifluorometilo, O-alquilo, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, NH-alquilo, N(alquilo)(alquilo), y amino,
 - NR₂CO-R' o NR₂COO-R' o NRCONR'-R'' o NRSO₂-R' o NRSO₂NR'-R'' o COR o COO-R o CONR-R' o SO₂-R o SO₂NR-R' en los que R, R' y R'' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno,

un grupo alquilo, arilo o heteroarilo;

un grupo heteroarilo¹ se define como un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolinilo, etc., que puede portar adicionalmente cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes, tales como

- halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I),
- un grupo alquilo¹,
- un grupo arilo o heteroarilo,
- un grupo trifluorometilo, O-alquilo, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, NH-alquilo, N(alquilo)(alquilo) y amino,
- NRCO-R' o NRCOO-R' o NRCONR'-R" o NRSO₂-R' o NRSO₂NR'-R" o CO-R o COO-R o CONR-R' o SO₂-R o SO₂NRR' en los que R, R' y R" cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo;

R₁, R₂ y R₃ cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como trifluorometilo, alquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquiloC₁₋₆)amino, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, y CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo;

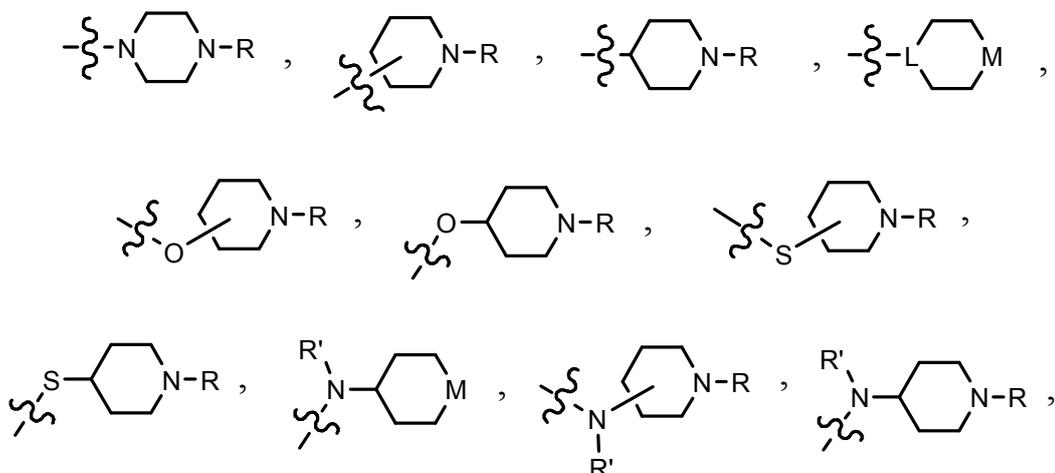
W es arilo¹ o heteroarilo¹. Arilo¹ y heteroarilo¹ se definen tal como se ha descrito anteriormente.

A menos que se indique otra cosa (por ejemplo mediante la indicación alquilo¹, arilo¹ o heteroarilo¹), para los fines de la presente invención, la expresión "grupo alquilo" significa cualquier grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, tal como C₁-C₄ o C₁-C₆, en particular un metilo, grupo etilo, grupo propilo, preferentemente metilo. La expresión "grupo cicloalquilo" significa un conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico enlazado que contiene el número de átomos de anillo indicado. Esto incluye grupos cicloalquilo sustituidos o sin sustituir. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo C₃-C₁₀, tal como C₅ o C₆, en particular un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo etc. Los grupos cicloalquilo incluyen heterociclo, sustituyendo uno o más átomos de carbono del grupo cicloalquilo por uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Éste incluye grupos cicloheteroalquilo solubilizantes en agua tal como describe más adelante en el presente documento. La expresión "grupo alcoxi" tal como se usa en el presente documento, en solitario o en combinación, incluye un grupo alquilo conectado al átomo de conexión al oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi. La expresión "grupo arilo" significa un conjunto de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado sustituido o sin sustituir que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. La expresión "grupo heteroarilo" es tal como se ha definido para grupo arilo anteriormente donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, los grupos heteroarilo incluyen piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

En algunas realizaciones, las fracciones Q y W, cada una independientemente, son un grupo arilo o grupo heteroarilo sustituido, en el que al menos uno de los sustituyentes es un grupo solubilizante en agua. Tal como se usa en el presente documento, un grupo "solubilizante en agua" es un grupo que tiene un carácter hidrófilo suficiente para mejorar o incrementar la solubilidad en agua del compuesto en el que está incluido, en comparación con un compuesto análogo que no incluye el grupo. El carácter hidrófilo puede conseguirse mediante cualquier medio, tal como mediante la inclusión de grupos funcionales que se ionizan en las condiciones de uso para formar fracciones cargadas (por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos fosfóricos, aminas, etc.); grupos que incluyen cargas permanentes (por ejemplo, grupos de amonio cuaternario); y/o heteroátomos o grupos heteroatómicos (por ejemplo, O, S, N, NH, N-(CH₂)_zR, N-(CH₂)_zC(O)R, N-(CH₂)_z-C(O)OR, N-(CH₂)_z-S(O)₂R, N-(CH₂)_z-S(O)₂OR, N-(CH₂)_z-C(O)NRR', etc., donde z es un número entero que varía entre 0 y 6, R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como alquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilhidroxilo C₁₋₆, di(alquiloC₁₋₆)amino; así como grupo arilo y heteroarilo.

En algunas realizaciones, el grupo solubilizante en agua es un cicloheteroalquilo que incluye opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes, que pueden ser, a su vez, grupos solubilizantes en agua.

En una realización específica, el grupo solubilizante en agua es de la fórmula,

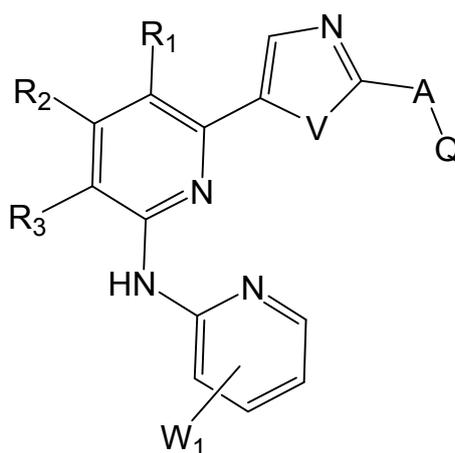


donde L se selecciona entre el grupo constituido por CH y N, M se selecciona entre el grupo constituido por -CH(R)-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(-(CH₂)_z-R)-, -N(-(CH₂)_z-C(O)R)-, -N(-(CH₂)_z-C(O)OR)-, -N(-(CH₂)_z-S(O)₂R)-, -N(-(CH₂)_z-S(O)₂OR)- y -N(-(CH₂)_z-C(O)NRR)-, donde z es un número entero que varía entre 0 y 6, R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como alquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilhidroxi C₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)amino; así como un grupo arilo y heteroarilo, con la condición de que L y M no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente.

En otra realización específica, el grupo solubilizante en agua se selecciona entre el grupo constituido por morfolino, piperidinilo, N-alquil(C₁-C₆) piperidinilo, N-metil piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinopiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquil(C₁-C₆)piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, N-cicloalquil piperazinilo, N-ciclohexil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo, imidazolilo y similares.

Las expresiones “uno o más” abarcan cualesquiera combinaciones de las especies a las que se refieren.

Compuestos preferidos de la invención son los de fórmula Ia:



FÓRMULA Ia

En la que, A, Q, R₁, R₂, R₃, y V son tal como se han definido anteriormente, y W₁ se selecciona entre uno o más de los siguientes: hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como trifluorometilo, alquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)amino, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxi, CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

En una realización particular, V es O. Realizaciones en las que V es S no son parte de la invención pero se desvelan en el presente documento para una mejor comprensión de la misma.

En una realización, todos de R1, R2, R3 son átomos de hidrógeno.

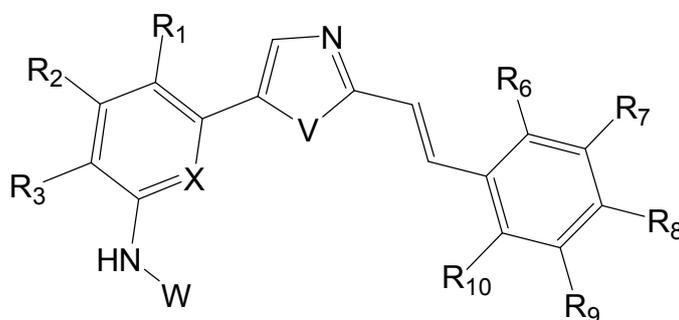
5 En la fórmula I y la, A se selecciona preferentemente entre CH₂-CH₂, S, S-CH₂, NH-CH₂, CH=CH, C≡C o está ausente.

De acuerdo con una realización de fórmula I y la, Q es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), ciano, trifluorometilo, amino, grupos alcoxi tal como se han definido anteriormente, grupos alquilo tal como se han definido anteriormente o un grupo nitro.

10 De acuerdo con una realización de fórmula I y la, Q es cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, y se selecciona preferentemente entre ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En una realización, W1 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, metoxi, etoxi o propiloxi que portan opcionalmente uno o más sustituyentes, tales como nitrógeno, oxígeno o halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), por ejemplo as trifluorometilo o trifluorometoxi, hidroxilo, alquilamina e hidroxialquilo.

Entre los compuestos de fórmula I particulares, la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula:



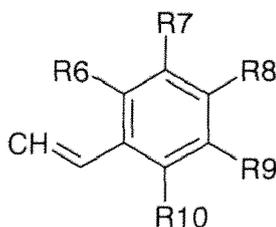
15

FÓRMULA II

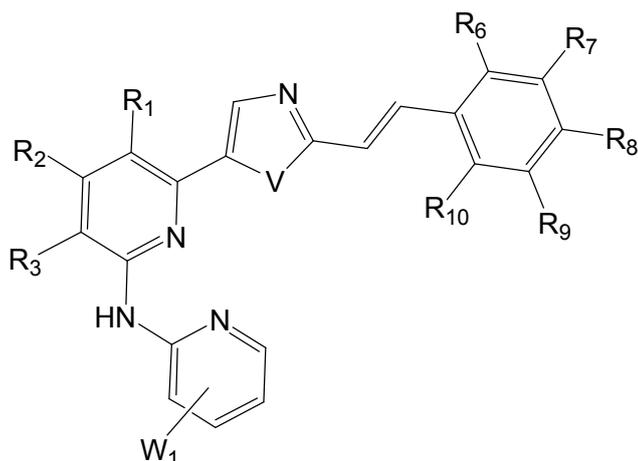
En la que R1, R2, R3, X, V y W tienen el significado descrito anteriormente, y

20 En la que R6, R7, R8, R9 y R10 cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), oxígeno, y nitrógeno; así como trifluorometilo, Alquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)amino, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, y CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

25 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula II pueden ser los de fórmula Ia definida anteriormente incluyendo cada realización, en la que A-Q es el siguiente:



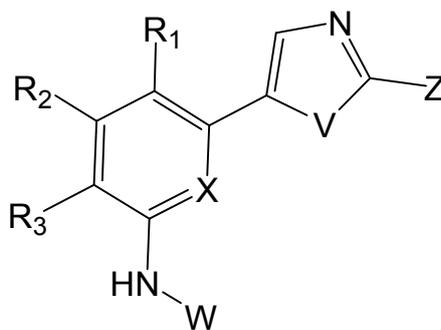
Dichos compuestos pueden representarse mediante la fórmula IIa que comprende:



FÓRMULA IIa

En la que, R1, R2, R3, R6, R7, R8, R9 y R10, V y W1 tienen el significado descrito anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula I particulares, la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula:

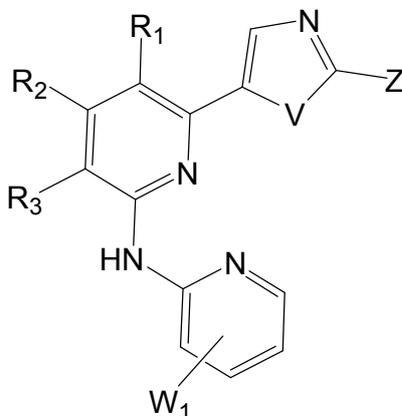


FÓRMULA III

En la que Z es Arilo¹ o heteroarilo¹. R1, R2, R3, X, V, W, Arilo¹ y heteroarilo¹ tienen el significado descrito anteriormente.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula III pueden ser los de fórmula I definida anteriormente incluyendo cada realización, en la que A-Q es Z tal como se ha definido anteriormente.

Dichos compuestos pueden representarse mediante la fórmula IIIa a continuación:



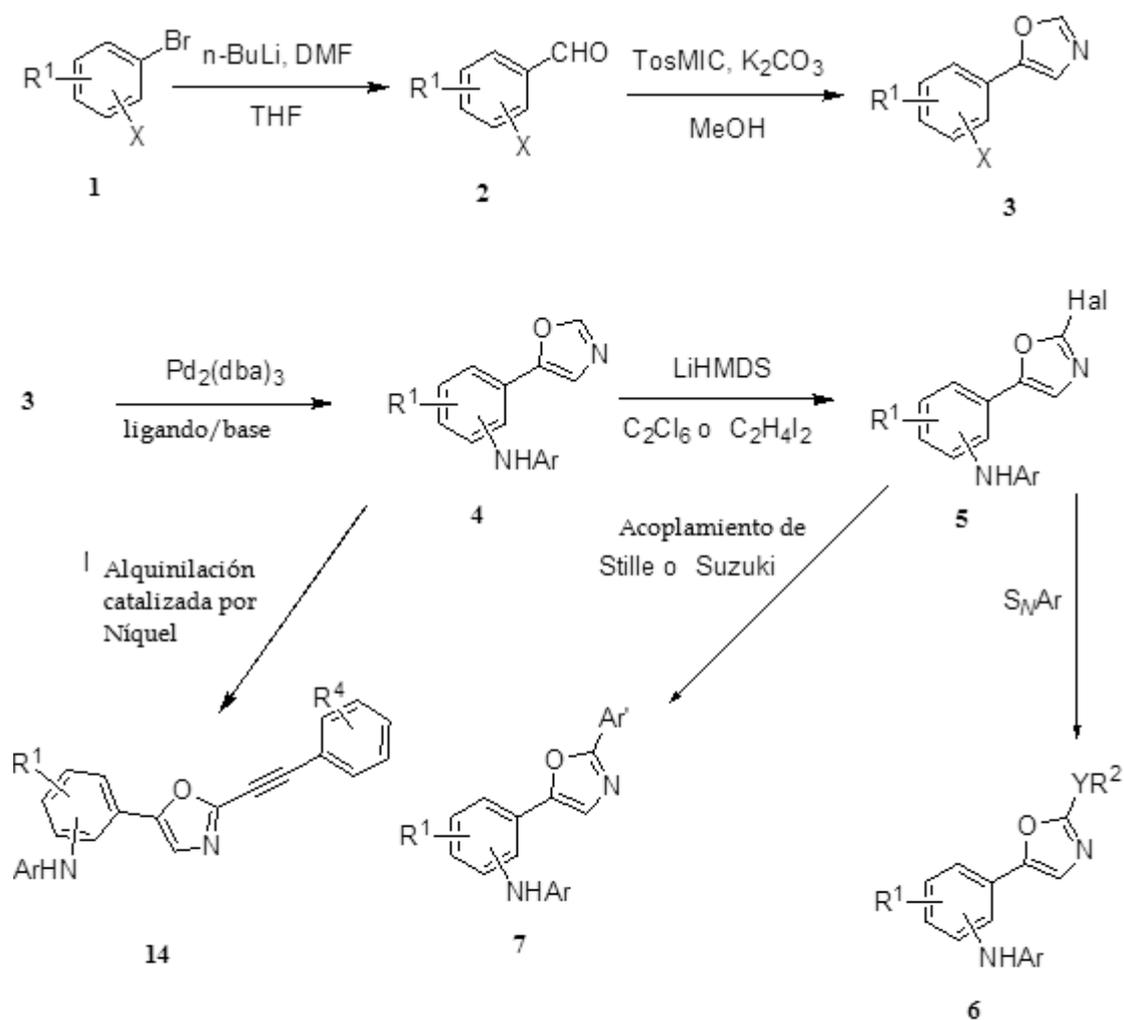
FÓRMULA IIIa

En la que, R1, R2, R3, V, W1 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando el protocolo general de la siguiente manera:

Aldehídos aromáticos de fórmula general (2) se hicieron reaccionar con isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo (TosMIC) para preparar los oxazoles 5-arilsubstituidos correspondientes (3) usando el método Van Leusen et. al., (Tetrahedron Lett., 1972, 23, 2369). Los aldehídos no comerciales se prepararon usando métodos bibliográficos para introducir el grupo aldehído desde el compuesto aromático bromado correspondiente (1) usando un reactivo organometálico y DMF (Org. Lett., 2004, 6, 1887).

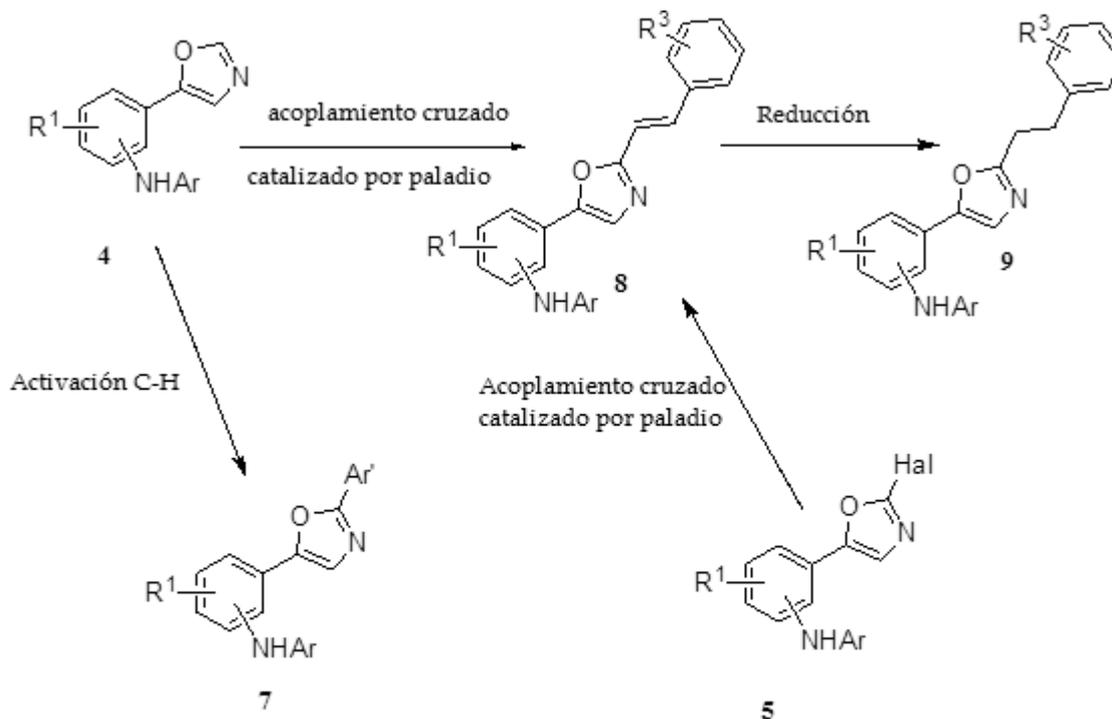
Aquellos compuestos de fórmula general (3) que portan un átomo sustituible, por ejemplo Br, se funcionalizaron a continuación donde fuera necesario usando protocolos de *N*-arilación catalizada con paladio conocidos con una combinación adecuada de ligando y base inorgánica para cada sustrato para dar los análogos *N*-enlazados (4). La desprotonación de la fracción oxazol mediante una base orgánica adecuada y la posterior cloración o yodación electrófila se usó para preparar los compuestos 2-clorooxazol o 2-yodooxazol (5). Esto permitía el acceso a diversas familias de moléculas mediante sustitución del cloro por nucleófilos de amina o tiol para generar compuestos de la fórmula general (6). Análogamente, los oxazoles clorados o yodados (5) se usaron para preparar análogos sustituidos en C-2 adicionales (7) usando reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio clásicas (Diederich, F. y Stang P. J. "Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions" WILEY-VCH, 1998), por ejemplo, acoplamiento de Stille o Suzuki en presencia de estannanos o ácidos arilborónicos respectivamente (esquema 1). Los compuestos (4) se usaron para preparar análogos adicionales (14) mediante alquiniación catalizada por níquel, usando el método de Matsuyama et. al., (Org. Lett., 2009, 11, 4156).



Esquema 1

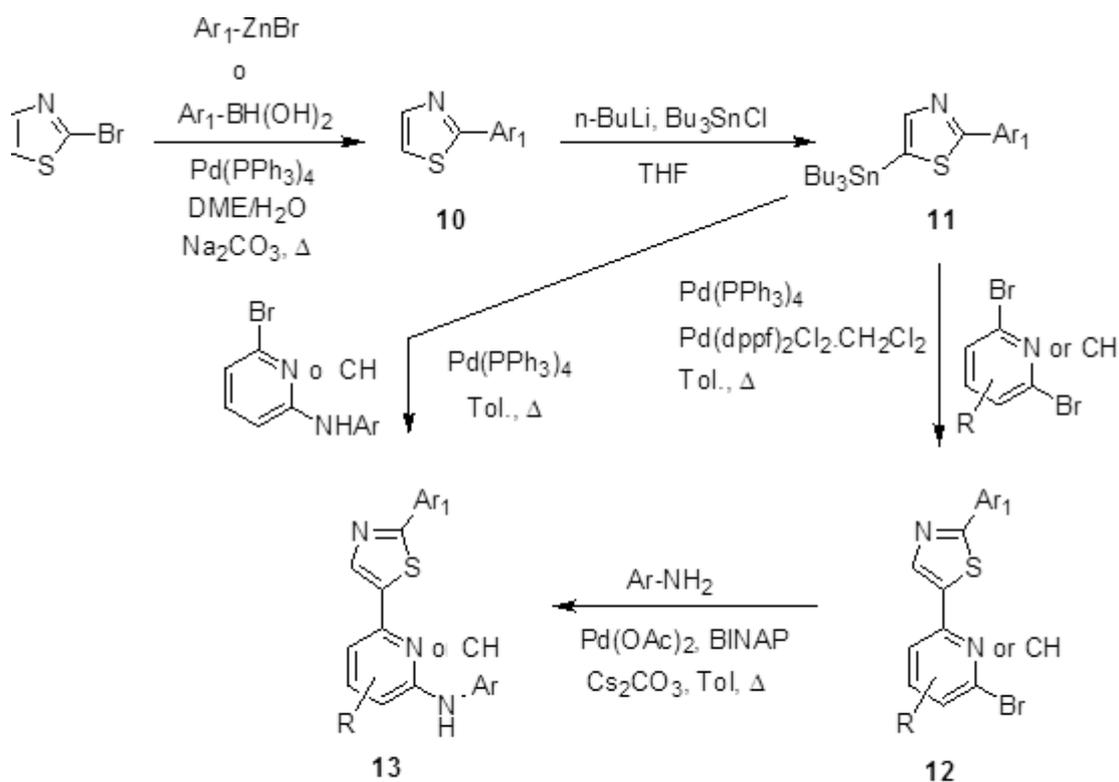
Además, los oxazoles no sustituidos (4) también se usaron en reacciones de activación C-H catalizadas con paladio (esquema 2), para instalar un anillo aromático en la posición C-2 de forma regioselectiva de acuerdo con el método

de Besselièvre et al., (Synthesis 2009, 20, 3511; Org. Lett., 2008, 10 (18), 4029). Adicionalmente, estos intermedios de oxazol (4) se hicieron reaccionar con una serie de β -bromoestirenos para preparar los 2-estiriloxazoles correspondientes (8) mediante un método similar. Los bromoestirenos no comerciales usados en el presente documento se prepararon a partir de los ácidos cinámicos correspondientes usando el protocolo de Hunsdieker publicado o a partir de los aldehídos correspondientes mediante dibromación de Corey-Fuchs seguida por desbromación mediante la reducción de Hiraou con trifenilfosfina. Como alternativa, podían prepararse oxazoles (8) a partir de análogos halogenados (5) mediante acoplamiento cruzado catalizado con paladio con un ácido o éster borónico adecuado. Una familia adicional de inhibidores (9) se preparó mediante reducción del doble enlace de los estiriloxazoles (8) mediante hidrogenación catalítica a presión atmosférica, tal como se describe en el documento Hudlicky "Reductions in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1984.



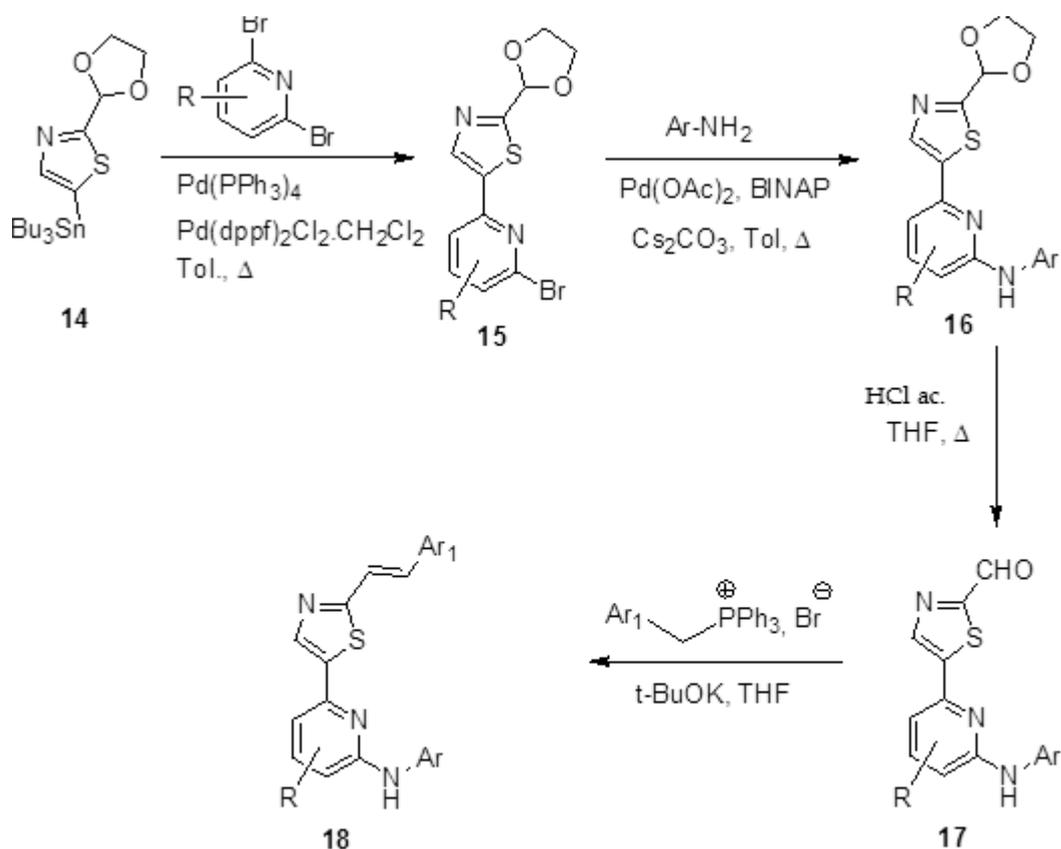
Esquema 2

Se prepararon tiazoles de fórmula general (13) de la siguiente manera: se hizo reaccionar 2-bromotiazol comercial con ácidos borónicos aromáticos o reactivos de organozinc usando protocolos de Suzuki conocidos (J. Med. Chem., 2005, 48, 224) o protocolos de Negishi (Tet. Lett. 2010, 51, 357-359) respectivamente para obtener tiazoles (10). La desprotonación de la fracción tiazol mediante una base orgánica adecuada seguida por estannilación electrófila se usó para preparar compuestos (11). Reacciones de acoplamiento de Stille posteriores usando 2,6-dibromopiridina permitieron el acceso a bromo-piridinas de fórmula (12). Los protocolos de *N*-arilación catalizada con paladio clásicos dan los análogos *N*-enlazados (13). También pueden obtenerse análogos (13) directamente a partir de los compuestos (11) mediante acoplamiento de Stille (esquema 3).



Esquema 3

5 Además, se sintetizaron 2-estiril-tiazoles (18) a partir de 2-[1,3]dioxolan-2-il-5-tributilstannanil-tiazol XIV (J. Med. Chem. 2007, 50, 630) (esquema 4). Se obtuvieron derivados de fórmula (16) de una manera similar a la de la secuencia catalizada con paladio de dos etapas descrita para la preparación de compuestos (13). A continuación los dioxolanos (16) se desprotegeron en condiciones ácidas, seguido por reacción de Wittig clásica de los aldehídos correspondientes (17) usando sales de benciltrifenilfosfonio y una base adecuada para dar familias de *E*-estiril-tiazoles (18) después de la separación de los isómeros mediante métodos cromatográficos clásicos.



Esquema 4

5 En la síntesis de compuestos de fórmula I, R¹ y R representa esquemáticamente uno o más grupos seleccionados entre R₁, R₂ y R₃; X es halógeno; R³ representa uno o más grupos seleccionados entre R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀. YR² representa un grupo amina o un grupo tiol. Ar y Ar₁ representan grupos arilo o heteroarilo. Hal representa un átomo de halógeno.

La presente divulgación se refiere, además, a un compuesto seleccionado entre:

- (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina
- [6-(2-Cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 10 [6-(2-yodo-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 2-Bromo-6-(2-piridin-3-il-tiazol-5-il)-piridina
- 2-Bromo-6-(2-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol-5-il)-piridina
- [6-(2-[1,3]Dioxolan-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 5-[6-(4-Metil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-tiazol-2-carbaldehído.

15 Estos compuestos no son parte de la invención pero son buenos intermediarios para la síntesis de los compuestos activos de la invención u otros tiazoles activos desvelados en el presente documento.

En una segunda realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha representado anteriormente.

20 Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal como es conocido por el experto en la materia, diversas formas de excipientes pueden usarse adaptados a la vía

de administración y algunos de ellos pueden promover la eficacia de la molécula activa, por ejemplo promoviendo un perfil de liberación que hace a esta molécula activa en general más eficaz para el tratamiento deseado.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención son capaces, de este modo, de ser administradas en diversas formas, más específicamente por ejemplo en una forma inyectable, pulverizable o ingerible, por ejemplo mediante la vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradérmica, oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica, nasal, transdérmica o parenteral. La presente invención abarca notablemente el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención para la fabricación de una composición, particularmente una composición farmacéutica.

10 Dicho medicamento puede asumir la forma de una composición farmacéutica adaptada para administración oral, que puede formularse usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas. Dichos vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como comprimidos, píldoras, grajeas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas semilíquidas, suspensiones y similares, para ingestión por el paciente. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Detalles adicionales sobre técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición del documento Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.).

15 La composición de la invención también puede asumir la forma de una composición farmacéutica o cosmética para administración tópica.

20 Dichas composiciones pueden presentarse en forma de un gel, pasta, pomada, crema, loción, suspensión acuosa líquida, soluciones acuosas-alcohólicas u oleosas, o dispersiones de tipo loción o serum, o geles anhidros o lipófilos, o emulsiones de consistencia líquida o semisólida de tipo leche, obtenidas dispersando una fase grasa en una fase acuosa o viceversa, o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semiblanda de tipo crema o gel, o como alternativa microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales.

25 La composición de acuerdo con la invención comprende cualquier ingrediente usado habitualmente en dermatología y cosmética. Ésta puede comprender al menos un ingrediente seleccionado entre agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, agentes activos hidrófilos o lipófilos, conservantes, emolientes, polímeros potenciadores de viscosidad, humectantes, tensioactivos, conservantes, antioxidantes, disolventes y cargas, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, agentes de cribado, bactericidas, absorbedores de olor y materia colorante.

30 Como aceites que pueden usarse en la invención, pueden mencionarse aceites minerales (parafina líquida), aceites vegetales (fracción líquida de manteca de karité, aceite de girasol), aceites animales, aceites sintéticos, aceites de silicona (ciclometicona) y aceites fluorados. También pueden usarse alcoholes grasos, ácidos grasos (ácido esteárico) y ceras (parafina, carnaúba, cera de abeja) como sustancias grasas.

35 Como emulsionantes que pueden usarse en la invención, se contemplan estearato de glicerol, polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol.

40 Como agentes gelificantes hidrófilos, pueden mencionarse polímeros de carboxivinilo (carbómero), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/alquilacrilato, poliacrilamidas, polisacáridos tales como hidroxipropilcelulosa, arcillas y gomas naturales, y como agentes gelificantes lipófilos, pueden mencionarse arcillas modificadas tales como bentonitas, sales metálicas de ácidos grasos tales como estearatos de aluminio y sílice hidrófoba, o como alternativa etilcelulosa y polietileno.

Como agentes activos hidrófilos, pueden usarse proteínas o hidrolizados de proteínas, aminoácidos, polioles, urea, alantoína, azúcares y derivados de azúcares, vitaminas, almidón y extractos vegetales, en particular los de Aloe vera.

45 Como agentes activos lipófilos, pueden usarse retinol (vitamina A) y sus derivados, tocoferol (vitamina E) y sus derivados, ácidos grasos esenciales, ceramidas y aceites esenciales. Estos agentes añaden características de hidratación o suavizado de la piel extra cuando se utilizan.

Además, un tensioactivo puede estar incluido en la composición para proporcionar una penetración más profunda del compuesto capaz de reducir el número de mastocitos, tal como un inhibidor de tirosina quinasa.

50 Entre los ingredientes contemplados, la invención abarca agentes potenciadores de la penetración seleccionados por ejemplo entre el grupo constituido por aceite mineral, agua, etanol, triacetina, glicerina y propilenglicol; agentes de cohesión seleccionados por ejemplo entre el grupo constituido por poliisobutileno, acetato de polivinilo y alcohol polivinílico, y agentes espesantes.

55 En la técnica se conocen bien métodos químicos para potenciar la absorción tópica de fármacos. Por ejemplo, compuestos con propiedades potenciadoras de la penetración incluyen lauril sulfato sódico (Dugard, P. H. y Sheuplein, R. J., "Effects of Ionic Surfactants on the Permeability of Human Epidermis: An Electrometric Study", J.

Invest. Dermatol., V.60, págs. 263-69, 1973), óxido de lauril amina (Johnson et. al., US 4.411.893), azona (Rajadhyaksha, US 4.405.616 y 3.989.816) y decilmethylsulfóxido (Sekura, D. L. y Scala, J., "The Percutaneous Absorption of Alkylmethyl Sulfides", Pharmacology of the Skin, Advances In Biology of Skin, (Appleton-Century Craft) V. 12, págs. 257-69, 1972). Se ha observado que el incremento de la polaridad del grupo de cabeza en moléculas anfóteras incrementa sus propiedades potenciadoras de la penetración pero a expensas de incrementar sus propiedades de irritación cutánea (Cooper, E. R. y Berner, B.).

Una segunda clase de potenciadores químicos se denomina generalmente como codisolventes. Estos materiales son absorbidos por vía tópica de manera relativamente sencilla y, mediante diversos mecanismos, consiguen la potenciación de penetración para algunos fármacos. Etanol (Gale et al., Patente de Estados Unidos N° 4.615.699 y Campbell et al., Patentes de Estados Unidos N° 4.460.372 y 4.379.454), dimetilsulfóxido (US 3.740.420 y US 3.743.727, y US 4.575.515), y derivados de glicerina (US 4.322.433) son unos pocos ejemplos de compuestos que han mostrado una capacidad de potenciar la absorción de diversos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar destinadas para administración con formulación en aerosol a zonas diana de las vías respiratorias de un paciente.

Dispositivos y metodologías para administrar ráfagas en aerosol de una formulación de un fármaco se desvelan en el documento US 5.906.202. Las formulaciones son preferentemente soluciones, por ejemplo soluciones acuosas, soluciones etanoicas, soluciones acuosas/etanoicas, soluciones salinas, suspensiones coloidales y suspensiones microcristalinas. Por ejemplo partículas en aerosol comprenden el ingrediente activo mencionado anteriormente y un vehículo, (por ejemplo, un fármaco respiratorio farmacéuticamente activo y un vehículo) que se forman empujando a la formulación a través de una boquilla, boquilla que está preferentemente en forma de una membrana porosa flexible. Las partículas tienen un tamaño que es suficientemente pequeño para que, cuando las partículas se forman, permanezcan suspendidas en el aire durante una cantidad de tiempo suficiente para que el paciente pueda inhalar las partículas al interior de los pulmones del paciente.

La invención abarca los sistemas descritos en el documento US 5.556.611:

- sistemas líquido-gas (se usa un gas licuado como gas propulsor (por ejemplo FCHC o propano, butano de bajo punto de ebullición) en un recipiente a presión,
- aerosol en suspensión (las partículas de sustancia activa se suspenden en forma sólida en la fase propulsora líquida),
- sistema de gas presurizado (se usa un gas comprimido tal como nitrógeno, dióxido de carbono, monóxido de dinitrógeno, aire.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, se prepara la preparación farmacéutica en la que la sustancia activa se disuelve o dispersa en un medio no tóxico adecuado y dicha solución o dispersión se atomiza a un aerosol, es decir se distribuye de forma extremadamente fina en un gas portador. Esto es técnicamente posible por ejemplo en forma de paquetes de gas propulsor en aerosol, aerosoles en bomba u otros dispositivos conocidos *per se* para nebulización líquida y atomización sólida que en particular permite una dosificación individual exacta.

Por lo tanto, la invención también se refiere a dispositivos de aerosol que comprenden el compuesto tal como se ha definido anteriormente y dicha formulación, preferentemente con válvulas dosificadoras.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar destinadas a administración intranasal.

A este respecto, vehículos farmacéuticamente aceptables para administrar el compuesto a las superficies de la mucosa nasal será apreciado fácilmente por el experto en la materia. Estos vehículos se describen en la 16ª edición del documento Remington's Pharmaceutical Sciences", 1980, Ed. By Arthur Osol, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia.

La selección de vehículos apropiados depende del tipo particular de administración que se contempla. Para administración mediante las vías respiratorias superiores, la composición puede formularse en una solución, por ejemplo, agua o solución salina isotónica, tamponada o sin tamponar, o como una suspensión, para administración intranasal como gotas o como una pulverización. Preferentemente, dichas soluciones o suspensiones son isotónicas con respecto a secreciones nasales y de aproximadamente el mismo pH, que varía por ejemplo, entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 7,4 o entre pH 6,0 y pH 7,0. Los tampones deben ser fisiológicamente compatibles e incluyen, simplemente a modo de ejemplo, tampones de fosfato. Por ejemplo, un descongestivo nasal representativo se describe como tamponado a un pH de aproximadamente 6,2 (Remington's, Id., en la página 1445). Por supuesto, el experto en la materia puede determinar fácilmente un contenido de solución salina y pH adecuados para un vehículo acuoso inocuo para administración nasal y/o respiratoria superior.

Los vehículos intranasales habituales incluyen geles, cremas, pastas o pomadas nasales con una viscosidad de, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 3000 cps, o de aproximadamente 2500 a 6500 cps, o mayor, también pueden usarse para proporcionar un contacto más sostenido con las superficies de la mucosa nasal. Dichas

5 formulaciones viscosas de vehículo pueden basarse en, simplemente a modo de ejemplo, alquilcelulosas y/u otros vehículos biocompatibles de alta viscosidad bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo, el documento Remington's, mencionado anteriormente. Una alquilcelulosa preferida es, por ejemplo, metilcelulosa en una concentración que varía entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1000 o más mg por 100 ml de vehículo. Una concentración más preferida de metilcelulosa es, simplemente a modo de ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente mg por 100 ml de vehículo.

10 Otros ingredientes, tales como conservantes, colorantes, lubricantes o aceites minerales o vegetales viscosos, perfumes, extractos vegetales naturales o sintéticos tales como aceites aromáticos, y humectantes y potenciadores de viscosidad tales como, por ejemplo, glicerol, conocidos en la técnica también pueden incluirse para proporcionar viscosidad adicional, retención de la humedad y una textura y olor agradables para la formulación. Para administración nasal de solución o suspensiones de acuerdo con la invención, diversos dispositivos están disponibles en la técnica para la generación de gotas, gotitas y pulverizaciones.

15 Se prepara un dispensador de dosificación unitaria medida previamente que incluye un dispositivo dispensador de gotas o de pulverización que contiene una solución o suspensión para administración como gotas o como una pulverización que contiene una o más dosis del fármaco a administrar y es otro objeto de la invención. La invención también incluye un kit que contiene una o más dosis unitarias deshidratadas del compuesto, junto con cualesquiera sales requeridas y/o agentes tamponantes, conservantes, colorantes y similares, listos para la preparación de una solución o suspensión mediante la adición de una cantidad adecuada de agua.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de dicho compuesto para fabricar un medicamento. En otras palabras, la invención abarca un método para tratar una enfermedad relacionada con Flt-3 y/o syk desregulada que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

Una enfermedad relacionada con Flt-3 y/o syk desregulada es una enfermedad que se previene, trata o que remite mediante modulación, regulación, y/o inhibición de Flt-3 y/o syk.

25 Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en una cantidad eficaz. Estas cantidades están comprendidas generalmente entre 0,1 mg y 2 g del compuesto de la invención por día por kilogramo de peso corporal.

30 La invención se refiere, en otro aspecto, a un compuesto para modular, regular y/o inhibir, en células, la transducción de señales mediada por una proteína quinasa nativa y/o mutante, y en particular una tirosina quinasa nativa y/o mutante y, más particularmente, Flt-3 y/o syk nativa y/o mutante. Dicho uso comprende administrar a células al menos un compuesto de la invención. En una realización, dichas células son blastos con LMA o células madre hematopoyéticas con una mutación de proteína quinasa y, en particular, una mutación de tirosina quinasa y, más particularmente, mutación de Flt-3.

35 La expresión "compuesto de la invención" significa un derivado de oxazol tal como se ha descrito anteriormente, incluyendo cada realización, tomada en solitario o en combinaciones. Cualquier combinación de las diferentes variantes, aspectos y realizaciones están dentro del alcance de la invención.

40 La invención también se refiere a un compuesto para tratar enfermedades humanas y animales relacionadas con un trastorno de la transducción de señales mediada por proteína quinasa nativa y/o mutante, y en particular una tirosina quinasa nativa y/o mutante y, más particularmente, Flt-3 y/o syk nativa y/o mutante. En particular, dicho uso es para tratar un trastorno proliferativo, metabólico, alérgico y/o degenerativo.

Dicho uso comprende administrar a un sujeto, y en particular a un paciente humano, que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En una realización, a dicho sujeto o paciente se le ha diagnosticado que tiene LMA o LLA.

45 La invención se refiere a un compuesto para tratar LMA o LLA, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención a un sujeto, y en particular a un paciente humano, que tiene una LMA o LLA.

La invención se refiere a un compuesto para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos y neoplasias hematológicas.

50 Más particularmente, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, pérdida ósea, cánceres tales como leucemia y GIST, angiogénesis tumoral, infección vírica, enfermedades inflamatorias, enfermedades intestinales inflamatorias (EII), cistitis intersticial, mastocitosis, enfermedades infecciosas, trastornos metabólicos, fibrosis, diabetes y trastornos del SNC en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

Los compuestos descritos anteriormente son útiles para fabricar un medicamento para el tratamiento de

enfermedades relacionadas con Flt-3 y/o syk desregulada, incluyendo, aunque sin limitarse a:

- 5 - enfermedades neoplásicas tales como mastocitosis, mastocitoma canino, tumores sólidos, tumor del estroma gastrointestinal humano ("GIST"), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón macrocítico, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, carcinomas colorrectales, carcinomas gástricos, tumores de estroma gastrointestinal, cánceres testiculares, glioblastomas, tumores sólidos y astrocitomas.
- angiogénesis tumoral.
- enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus y sus complicaciones crónicas; obesidad; diabetes de tipo II; hiperlipidemias y dislipidemias; aterosclerosis; hipertensión; y enfermedad cardiovascular.
- 10 - enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgicas, sinusitis alérgicas, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema polimorfo, venulitis necrosante cutánea e inflamación cutánea por picadura de insecto e infestación por parásitos hematófagos.
- cistitis intersticial.
- 15 - pérdida ósea (osteoporosis).
- enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, conjuntivitis, espondilitis reumatoide, artrosis, gota artritis y otras afecciones artríticas.
- enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis y poliartritis reumatoide, esclerodermia local y sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmunitaria, así como glomerulonefritis proliferativa.
- 20 - enfermedad de injerto contra huésped o rechazo del injerto en cualquier trasplante de órgano incluyendo riñón, páncreas, hígado, corazón, pulmón y médula ósea.
- 25 - Otras enfermedades autoinmunitarias abarcadas por la invención como hepatitis crónica activa y síndrome de fatiga crónica.
- trastornos de formación de ampollas subepidérmicas tales como pénfigo.
- Vasculitis.
- Infección vírica.
- 30 - Infección bacteriana.
- enfermedades asociadas con disfunción de melanocitos tales como hipermelanosis que resulta de la disfunción de melanocitos e incluye lentiginas, lentigo solar y senil, melanosis de Dubreuilh, lunares así como melanomas malignos. A este respecto, la invención abarca el uso de los compuestos definidos anteriormente para fabricar un medicamento o una composición cosmética para blanquear la piel humana.
- 35 - Trastornos del SNC tales como trastornos psiquiátricos, migraña, dolor, pérdida de memoria y degeneración de células nerviosas. Más particularmente, el método de acuerdo con la invención es útil para el tratamiento de los siguientes trastornos: depresión incluyendo trastorno distímico, trastorno ciclotímico, depresión bipolar, depresión grave o "melancólica", depresión atípica, depresión refractaria, depresión estacional, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome posmenopausia, otros síndromes tales como
- 40 - ralentización mental y pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación, automenosprecio, disminución de la libido, dolor incluyendo, dolor agudo, dolor posoperatorio, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor neuropático, síndromes de dolor psicogénico, trastornos de ansiedad incluyendo ansiedad asociada con hiperventilación y arritmias cardíacas, trastornos de fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad
- 45 - generalizada, emergencias psiquiátricas tales como ataques de pánico, incluyendo psicosis, trastornos delirantes, trastornos de conversión, fobias, manía, delirio, episodios disociativos incluyendo amnesia disociativa, fuga disociativa y trastorno de identidad disociativo, despersonalización, catatonía, ataques, emergencias psiquiátricas graves incluyendo comportamiento suicida, autonegación, comportamiento violento o agresivo, traumatismo, personalidad límite, y psicosis aguda, esquizofrenia incluyendo
- 50 - esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, y esquizofrenia indiferenciada,
- Trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad

de Huntington, las enfermedades priónicas, enfermedad de la neurona motora (ENM), y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

- 5
- trastornos por uso de sustancias tal como se denominan en el presente documento incluyen aunque sin limitarse a drogadicción, toxicomanía, habituación a drogas, drogodependencia, síndrome de abstinencia y sobredosis.
 - Isquemia cerebral
 - Fibrosis
 - Distrofia muscular de Duchenne

10 La invención se refiere, por lo tanto, al uso de uno o más compuestos de la invención para fabricar un medicamento para tratar neoplasias hematológicas, trastorno mieloproliferativo, otros trastornos proliferativos, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y/o trastornos neurológicos.

En una realización, las neoplasias hematológicas son leucemias mieloides agudas (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y/o leucemia mieloide crónica (LMC).

En una realización, el trastorno proliferativo es cáncer.

15 En una realización, los trastornos autoinmunitarios son esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis y poliartritis reumatoide, esclerodermia local y sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmunitaria, dermatitis atópica y/o glomerulonefritis proliferativa.

20 En una realización, las enfermedades alérgicas son asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema polimorfo, venulitis necrosante cutánea e inflamación cutánea por picadura de insecto y/o infestación por parásitos hematófagos.

En una realización, una enfermedad neurológica es enfermedad de Huntington, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

25 En una realización, el compuesto o compuestos de la invención se usan para la fabricación de un medicamento que actúa como un inhibidor de proteína quinasa.

En particular, la proteína quinasa es FIt-3 o syk. La invención se refiere además a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con una proteína quinasa, y en particular una tirosina quinasa y, más particularmente, FIt-3 y/o syk en un sujeto

30 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una combinación de al menos un compuesto de la invención y otro agente con dianas moleculares específicas.

35 La invención se refiere a un compuesto de la invención y otro agente con dianas moleculares específicas para prevenir o tratar neoplasias hematológicas, trastorno mieloproliferativo, otros trastornos proliferativos, trastornos autoinmunitarios y trastornos cutáneos, que comprende administrar simultánea o secuencialmente a un sujeto humano o animal que lo necesita al menos un compuesto de la invención en combinación con otro agente con dianas moleculares específicas, en cantidades suficientes para proporcionar un efecto terapéutico.

La invención se refiere al uso de al menos un compuesto de la invención junto con otro agente con dianas moleculares específicas, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias hematológicas, trastorno mieloproliferativo, otros trastornos proliferativos, trastornos autoinmunitarios y trastornos cutáneos.

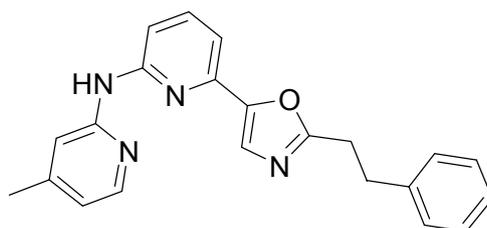
40 La invención también se refiere a al menos un compuesto de la invención para uso en la inhibición selectiva de Syk. La invención también se refiere a al menos un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y/o alérgicas.

45 La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos que representan realizaciones preferidas actualmente que componen una parte de la invención pero que no deben usarse de ninguna manera para limitar el alcance de la misma.

Realizaciones en las que V es S no son parte de la invención pero se desvelan en el presente documento para una mejor comprensión de la misma.

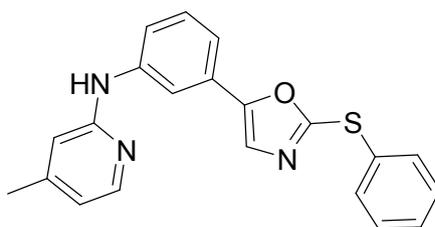
Ejemplos 1 y 2 de compuestos preferidos de la fórmula I se representan a continuación:

Ejemplo 001: (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,88 (s, 1H), 8,12 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,90 - 7,41 (m, 4H), 7,43 - 6,96 (m, 6H), 6,78 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,26 - 2,92 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), (ESI+) m/z 357 (M+H) $^+$.

Ejemplo 002: (4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-fenilsulfanil-oxazol-5-il)-fenil]-amina

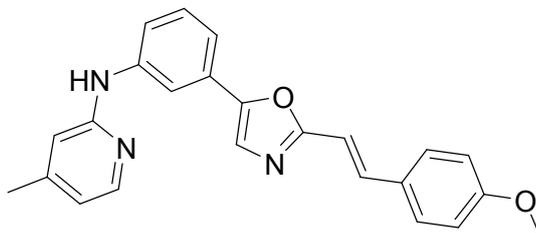


5

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,09 (s, 1H), 8,02 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 - 7,25 (m, 8H), 8,02 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,64 (an, 2H), 2,24 (s, 3H), (ESI+) m/z 360 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 3,28 minutos (método 1).

Ejemplos 3 a 7 de compuestos preferidos de la fórmula II se representan a continuación:

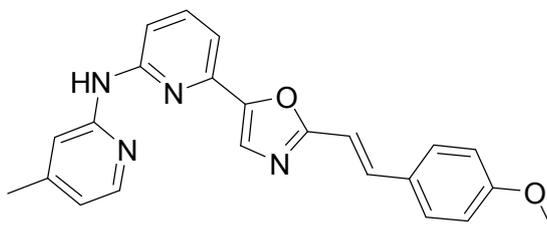
Ejemplo 003: (3-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-fenil)-(4-metil-piridin-2-il)-amina



10

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 4H), 7,53 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) m/z 384 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 3,34 minutos (método 1).

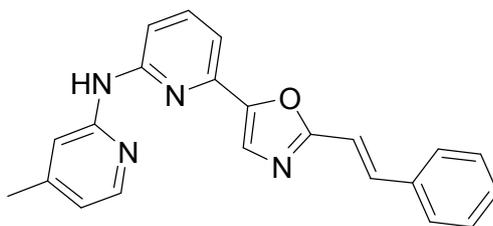
Ejemplo 004: (6-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina



15

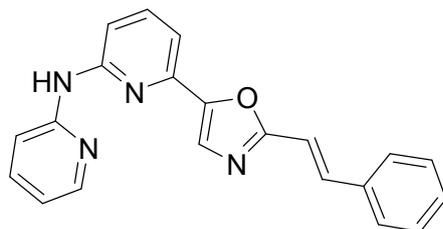
^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,77 (s, 1H), 8,11 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,92 - 7,52 (m, 7H), 7,33 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,17 - 6,93 (m, 3H), 6,78 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) m/z 385 (M+H) $^+$.

Ejemplo 005: (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-estiril-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,78 (s, 1H), 8,12 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 4H), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,25 (d, $J=16,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) m/z 355 (M+H) $^+$.

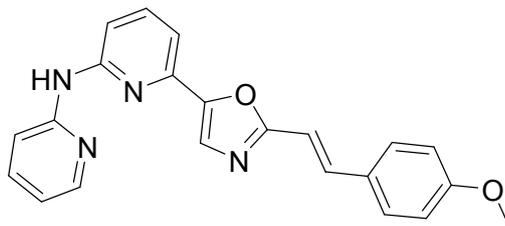
Ejemplo 006: Piridin-2-il-[6-(2-estiril-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



5

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,85 (s, 1H), 8,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,90 - 7,56 (m, 7H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,25 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H). (ESI+) m/z 341 (M+H) $^+$.

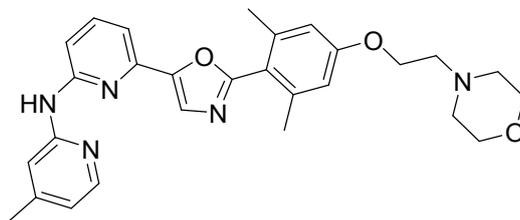
Ejemplo 007: (6-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-piridin-2-il-amina



10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,84 (s, 1H), 8,25 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,86-7,49 (m, 7H), 7,33 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H). (ESI+) m/z 371 (M+H) $^+$.

Ejemplos 25 a 31 de compuestos preferidos de la fórmula III se representan a continuación:

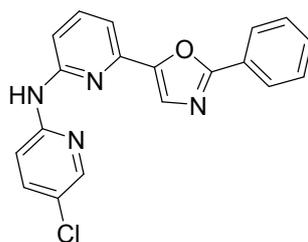
Ejemplo 025: (6-{2-[2,6-Dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina



15

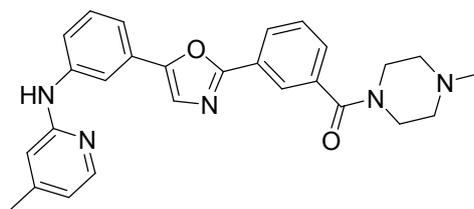
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,75 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,33 - 3,29 (m, 4H), 2,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 9H). (ESI+) m/z 486 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 1,96 minutos (método 1).

20 Ejemplo 026: (5-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



(400 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H). (ESI+) m/z 349 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 4,64 minutos (método 1).

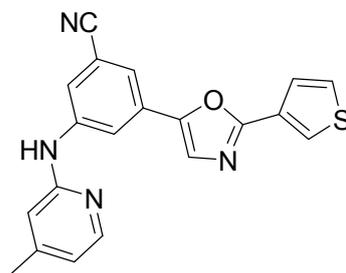
5 Ejemplo 027: (4-Metil-piperazin-1-il)-(3-{5-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-fenil)-metanona



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,79-3,55 (m, 2H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). (ESI+) m/z 454 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,90 minutos (método 1).

10

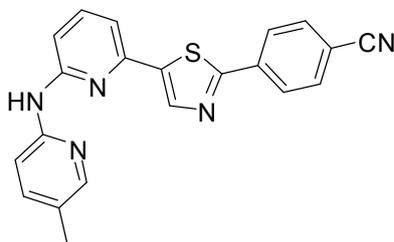
Ejemplo 028: 3-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-5-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-benzonitrilo



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,31 (dt, $J = 2,7, 1,2$ Hz, 1H), 8,23 - 8,21 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,66 (dt, $J = 5,2, 1,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,28 (s, 3H). (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 3,57 minutos (método 1).

15

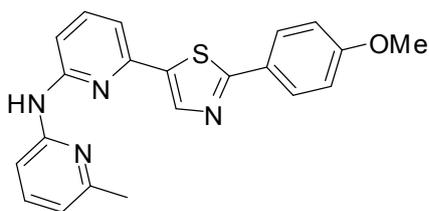
Ejemplo 029: 4-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzonitrilo



¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 3H), 7,74 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (APCI+) m/z 370 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,83 minutos (método 2).

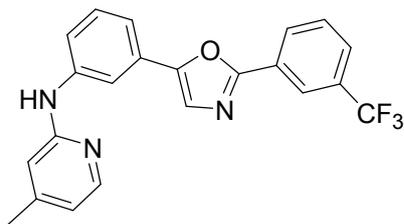
20

Ejemplo 030: {6-[2-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-5-il]-piridin-2-il)-(6-metil-piridin-2-il)-amina



^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,73 (s an, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). (APCI+) m/z 375 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 2,54 minutos (método 2).

5 Ejemplo 031: (4-Metil-piridin-2-il)-{3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-fenil}-amina



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (ESI+) m/z 396 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 3,59 minutos (método 1).

10 Ejemplos de síntesis de compuestos

La invención se entenderá más completamente mediante referencia a los siguientes ejemplos de preparación, pero no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención. General: todos los productos químicos usados eran productos con calidad de reactivo comercial. Los disolventes eran de calidad comercial anhidros y se usaron sin purificación adicional. El THF era recién destilado en una corriente de argón antes del uso. El progreso de las reacciones se monitorizó mediante cromatografía en capa fina usando gel de sílice prerrecubierto 60F 254, placas Merck TLC, que se visualizaron en luz UV. Las multiplicidades en los espectros de ^1H RMN se indican como singlete (s), singlete ancho (s an), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), y multiplete (m) y los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker a 300, 360 o 400 MHz. Los espectros de masas se realizaron mediante espectrometría de masas por ionización por electropulverización (ESI MS) en modo positivo o mediante espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica (APCI MS) en modo positivo

Métodos de LCMS: Método 1: este método se ejecutó en un instrumento de cromatografía líquida de ultra-alta resolución (UPLC) ACQUITY Waters acoplado a un espectrómetro de masas TQD. El gradiente usado fue: comenzando a t = 0,0 minutos con el 5% de CH_3CN +0,1% de ácido fórmico en agua +0,1% de ácido fórmico hasta t = 0,5 minutos; a continuación un gradiente lineal desde t = 0,5 minutos hasta t = 7,0 minutos alcanzando el 100% de CH_3CN +0,1% de ácido fórmico; permaneciendo a continuación en este estado desde t = 7,0 minutos hasta t = 10,0 minutos. La columna usada era una Waters HSS C18 1,8 μm , 2,1 x 50 mm. El instrumento de detección usado era el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (TQD) usando modo positivo de ESI.

Método 2: este método se ejecutó en un instrumento HPLC 2695 Alliance Waters acoplado a un espectrómetro de masas ZMD. El gradiente usado fue: comenzando a t = 0,0 minutos con el 0% de CH_3CN +0,04% de ácido fórmico en agua (10 mM); a continuación un gradiente lineal hasta t = 3,1 minutos alcanzando el 100% de CH_3CN + 0,04% de ácido fórmico; permaneciendo a continuación en este estado hasta t = 3,8 minutos y disminuyendo hasta = 4,8 minutos al 0% de CH_3CN + 0,04% de ácido fórmico en agua. La columna usada era una Sunfire 2,1 x 50 mm dp: 3,5 μm . El instrumento de detección usado era el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (TQD) usando modo positivo de APCI.

35 Abreviaturas

APCI+ Espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica (modo positivo)

BINAP 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

CDCl_3 Deuterocloroformo

DCM Diclorometano

40 DMF N,N-Dimetilformamida

DMSO-*d*₆ Hexadeuterodimetilsulfóxido

dppbz 1,2-bis(difenilfosfino)benzeno

ESI+ Espectrometría de masas por ionización por electropulverización (modo positivo)

EtOAc Acetato de etilo

5 EtOH Etanol

h Horas

K₂CO₃ Carbonato potásico

LiOtBu *Terc*-butóxido de litio

LiHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio

10 MeOH Metanol

MgSO₄ Sulfato de magnesio

Nal Yoduro sódico

NaOtBu *Terc*-butóxido sódico

Ni(cod)₂ Bis(ciclooctadieno)níquel(0)

15 Pd₂(dba)₃

Tris(dibencilidenacetona)paladio(0)

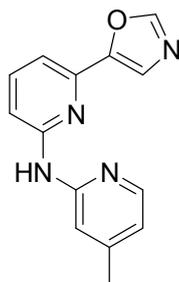
Pd(PPh₃)₄ Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

SiO₂ Gel de sílice

TosMIC Isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo

20 THF Tetrahidrofurano

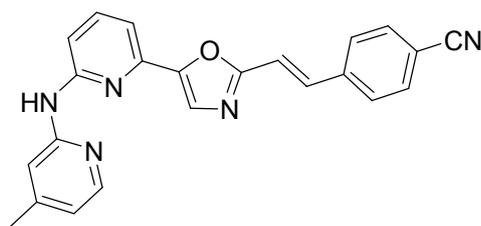
Ejemplo 008: Preparación de (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina



25 A una solución agitada de 6-bromopiridin-2-carboxaldehído (5,90 g, 31,7 mmoles) en metanol (150 ml) se le añadieron K₂CO₃ (5,25 g, 38,0 mmoles) y TosMIC (7,43 g, 38,0 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla se concentró al vacío y el producto se precipitó por adición de agua. El sólido se recogió por filtración y se secó en un secador de vacío a 50°C para dar el compuesto 2-bromo-6-oxazol-5-ilpiridina como un sólido de color beige (6,81 g, 95% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 1H).

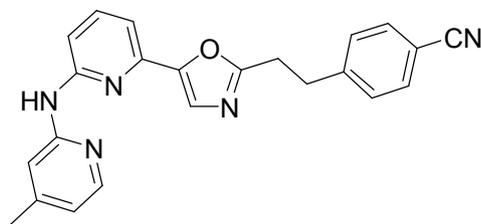
30 Un tubo sellado con un tapón de rosca de teflón se cargó con 2-bromo-6-oxazol-5-ilpiridina (4,00 g, 17,8 mmoles), 2-amino-4-metilpiridina (2,30 g, 21,3 mmoles), Pd₂(dba)₃ (320 mg, 0,349 mmoles), (±)-BINAP (440 mg, 0,707 mmoles), NaOtBu (2,40 g, 25,0 mmoles) y tolueno anhidro (80 ml) y se calentó a 90°C con agitación durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con EtOAc al 30% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo-naranja (1,89 g, 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,59 (m, 4H), 7,25 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 253 (M+H).

Ejemplo 009: Preparación de 4-(2-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-vinil)-benzocitrilo



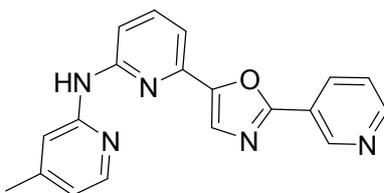
Un tubo sellado se cargó con una mezcla de (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina (200 mg, 0,793 mmoles), 4-(2-bromovinil)-benzonitrilo (330 mg, 1,59 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,0396 mmoles), LiOtBu (127 mg, 1,59 mmoles) y 1,4-dioxano anhidro (5 ml) y se calentó a 100°C con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con EtOAc al 50% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (76 mg, 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,79 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,86 - 7,61 (m, 5H), 7,46 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 380 (M+H).

Ejemplo 010: Preparación de 4-(2-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-etil)-benzonitrilo



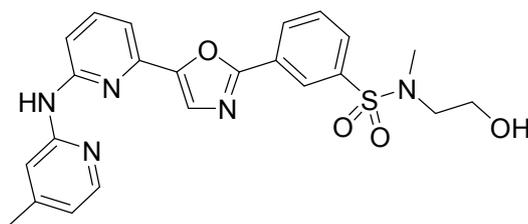
Una mezcla de 4-(2-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-vinil)-benzonitrilo (72 mg, 0,189 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón activado (27 mg) en MeOH y DCM (10 ml cada uno) se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión ambiente durante 24 h. Se añadió catalizador adicional (27 mg) y la mezcla se agitó durante 18 h adicionales. La mezcla se filtró y se evaporó a presión reducida antes de trituración a partir de DCM/pentano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (32 mg, 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,75 (s, 1H), 8,10 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,39 (m, 8H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 4H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 382 (M+H).

Ejemplo 011: Preparación de (4-metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



Preparado como para 4-(2-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-vinil)-benzonitrilo anterior usando (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina, 3-bromopiridina, Pd(PPh₃)₄, LiOtBu y 1,4-dioxano anhidro para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,81 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 330 (M+H).

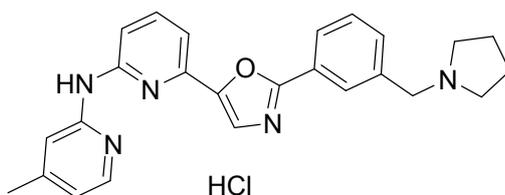
Ejemplo 032: Preparación de N-(2-Hidroxi-etil)-N-metil-3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-bencenosulfonamida



Preparado como para 4-(2-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-vinil)-benzonitrilo anterior usando

(4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina, 3-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-bencenosulfonamida, Pd(PPh₃)₄, LiOtBu y 1,4-dioxano anhidro para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (24%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 2H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,77 (m, 5H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H). (ESI+) m/z 466 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,45 minutos (método 1).

Ejemplo 033: Preparación de clorhidrato de (4-metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina

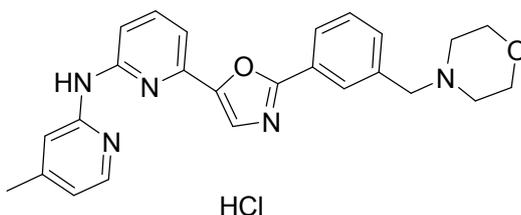


Una solución de alcohol 3-yodobencílico (600 mg, 2,56 mmoles) en DCM (3 ml) se trató con cloruro de tionilo (3 ml, 41,3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, antes de la adición de cloruro de tionilo adicional (1 ml, 13,7 mmoles) y se calentó a reflujo durante 12 h. La solución enfriada se basificó con NaOH al 50%, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un jarabe transparente que cristaliza al reposar para dar cloruro de 3-yodobencilo como un sólido de color blanco (650 mg, cuant.).

Una solución de cloruro de 3-yodobencilo (100 mg, 0,396 mmoles) en 1,4-dioxano (3ml) se trató con pirrolidina (0,5 ml, 6,02 mmoles) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla enfriada se evaporó a sequedad y se trató con EtOAc y agua. Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 1-(3-yodobencil)-pirrolidina como un jarabe transparente (110 mg, 97%).

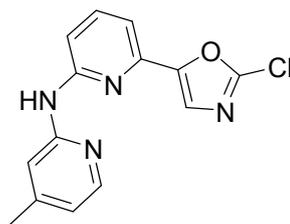
(4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina se preparó a continuación como para 4-(2-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-vinil)-benzonitrilo anterior usando (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina (Ejemplo 008), 1-(3-yodo-bencil)-pirrolidina, Pd(PPh₃)₄, LiOtBu y 1,4-dioxano anhidro. El material aislado se recogió en EtOAc y se trató con HCl (2 M en éter) para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (35%) después de evaporación al vacío. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,65 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 - 3,29 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,09 - 1,86 (m, 4H). (ESI+) m/z 412 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,88 minutos (método 1).

Ejemplo 034: Preparación de clorhidrato de (4-metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina



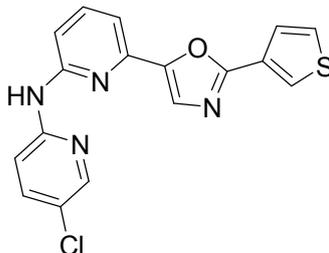
4-(3-yodo-bencil)-morfolina se preparó tal como se ha descrito para 1-(3-yodo-bencil)-pirrolidina anterior. (4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina se preparó a continuación como para (4-metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina clorhidrato anterior usando (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina (Ejemplo 008), 4-(3-yodo-bencil)-morfolina, Pd(PPh₃)₄, LiOtBu y 1,4-dioxano anhidro a continuación HCl (2 M en éter) para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,69 - 11,90 (m, 1H), 11,90 - 11,22 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). (ESI+) m/z 428 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,80 minutos (método 1).

Ejemplo 012: Preparación de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-{4-metil-piridin-2-il}-amina



Una solución agitada de (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina (Ejemplo 008, 1,00 g, 3,96 mmoles) en THF destilado seco (50 ml) en una atmósfera de argón se enfrió a -78°C a continuación se trató con LiHMDS (1 M en THF) (5,96 ml, 5,96 mmoles) gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 15 minutos, la solución se trató con C_2Cl_6 (1,41 g, 5,96 mmoles) en una porción y se dejó volver a la reacción a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a continuación a -78°C y se trató con LiHMDS (1 M en THF) (5,96 ml, 5,96 mmoles) gota a gota a continuación C_2Cl_6 (1,41 g, 5,96 mmoles) y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 30% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (836 mg, 74%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,82 (s, 1H), 8,10 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,84-7,63 (m, 4H), 7,24 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

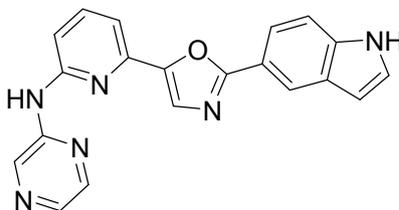
Ejemplo 035: Preparación de (5-cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



[6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-[5-cloro-piridin-2-il]-amina se preparó mediante la misma secuencia de reacciones que la descrita anteriormente para la preparación de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-[4-metil-piridin-2-il]-amina (Ejemplo 012) culminando en la cloración con LiHMDS y C_2Cl_6 para dar el cloro-oxazol deseado.

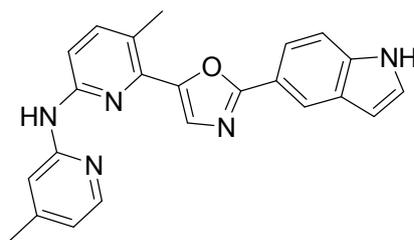
Una solución de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-[5-cloro-piridin-2-il]-amina (50 mg, 0,162 mmoles) en THF (4 ml) y agua (2 ml) se trató con ácido 3-tiofenborónico (25 mg, 0,195 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0,0162 mmoles) y K_2CO_3 (50 mg, 0,358 mmoles) antes de calentar a 100°C durante 60 h. La mezcla enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO_2 , eluyendo con EtOH al 1% en DCM para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (51 mg, 89%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,05 (s, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H). (ESI+) m/z 355 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 4,28 minutos (método 1).

Ejemplo 036: Preparación de {6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-pirazin-2-il-amina



Preparado como para (5-cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina a partir de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina, ácido indol-5-borónico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y K_2CO_3 en THF/agua para dar el compuesto del título como un sólido de color beige. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,37 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 6,62 (s, 1H). (ESI+) m/z 338 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 1,81 minutos (método 1).

Ejemplo 037: Preparación de {6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-5-metil-piridin-2-il}-[4-metil-piridin-2-il]-amina

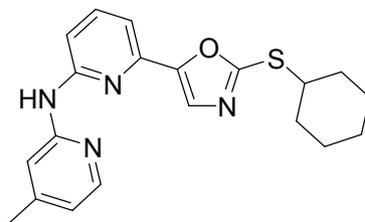


2-Bromo-6-cloro-3-metil-piridina se preparó a partir de 2-cloro-5-metilpiridina mediante el método de Gros P. y Fort Y. (J. Org. Chem., 2005, 8220). Una solución de n-BuLi (1,6 M en hexanos) (2,0 ml, 3,30 mmoles) en THF seco (6 ml) a -78°C en argón se trató gota a gota con una solución de 2-bromo-6-cloro-3-metil-piridina (642 mg, 3,10 mmoles) en THF seco (4 ml) y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de DMF (385 μ l, 4,70 mmoles) en THF seco (1 ml) se añadió gota a gota y se agitó a -78°C durante 45 minutos adicionales antes de calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con MeOH (3 ml), se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con EtOH al 2% en DCM para dar 6-cloro-3-metil-piridin-2-carbaldehído como un sólido de color amarillo (217 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

[6-(2-Cloro-oxazol-5-il)-5-metil-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina se preparó a continuación mediante la misma secuencia de reacciones que la descrita anteriormente para la preparación de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina culminando en la cloración con LiHMDS y C₂Cl₆ para dar el cloro-oxazol deseado que se usó sin purificación adicional.

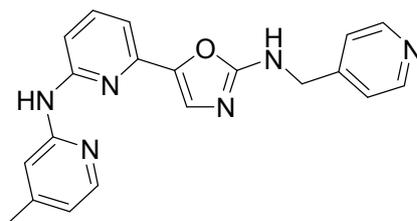
{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-5-metil-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina se preparó a continuación tal como se ha descrito para (5-cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina anterior usando (5-cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina, ácido indol-5-borónico, Pd(PPh₃)₄ y K₂CO₃ en THF/agua para dar {6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-5-metil-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina como un sólido de color beige (32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 382 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,98 minutos (método 1).

Ejemplo 013: Preparación de [6-(2-Cilohexilsulfanil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina



Una mezcla de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina (50 mg, 0,174 mmoles), K₂CO₃ (72 mg, 0,523 mmoles) y ciclohexanotiol (64 μ l, 0,523 mmoles) en iPrOH (5 ml) se calentaron a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida a una goma de color amarillo. La goma se recogió en un mínimo de DCM y se precipitó con n-pentano para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (45 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56-7,78 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,64 (m, 8H). (ESI+) *m/z* 367 (M+H)⁺.

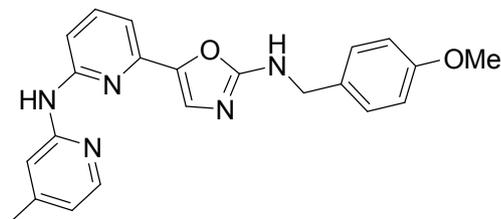
Ejemplo 014: Preparación de 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-N-(piridin-4-ilmetil)oxazol-2-amina



Una solución de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina (50 mg, 0,174 mmoles) en iPrOH (5 ml) se trató con 4-aminometilpiridina (53 μ l) y se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a

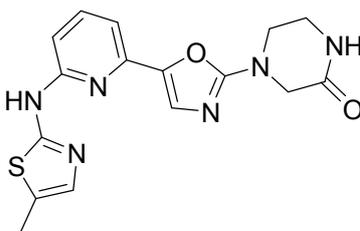
5 presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre Al_2O_3 (Brockman grado III, 7% H_2O), eluyendo con EtOH al 2% en DCM. La precipitación a partir de DCM con n-pentano dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (34 mg, 55%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 8,25 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). (ESI+) m/z 359 (M+H) $^+$.

Ejemplo 015: Preparación de *N*-(4-Metoxibencil)-5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]oxazol-2-amina



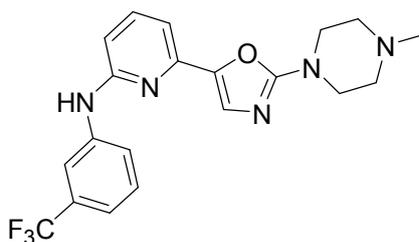
10 Preparado como para 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)oxazol-2-amina anterior a partir del clorooxazol y 4-metoxibencilamina en iPrOH. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (s, 1H), 8,18 - 8,00 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 6,95 - 6,86 (m, 3H), 6,73 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). (ESI+) m/z 388 (M+H) $^+$.

Ejemplo 038: Preparación de 4-{5-[6-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona



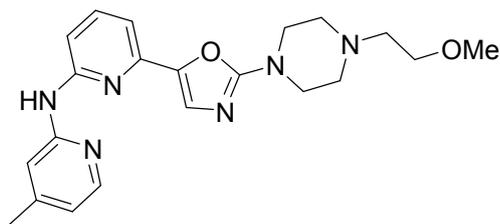
15 Preparado como para 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)oxazol-2-amina anterior a partir de [6-(2-Cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(5-metil-tiazol-2-il)-amina y 2-oxopiperazina en iPrOH. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,16 - 6,97 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,86 - 3,63 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). (ESI+) m/z 357 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 1,91 minutos (método 1).

20 Ejemplo 039: Preparación de {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-amina



25 Preparado como para 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)oxazol-2-amina anterior a partir de [6-(2-Cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina y *N*-metilpiperazina en iPrOH. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 4H), 2,46 - 2,37 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) m/z 404 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 3,01 minutos (método 1).

Ejemplo 040: Preparación de (6-[2-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina

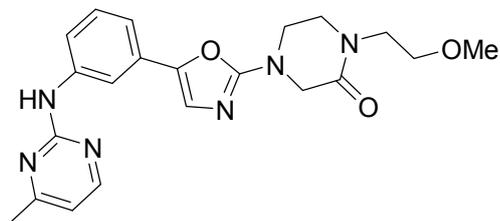


Una solución de *N*-Boc-piperazina (1,00 g, 5,31 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se trató con K_2CO_3 (2,20 g, 15,9 mmoles) y éter (2-bromoetil)metílico (812 μ l, 5,84 mmoles) y se calentó a 80°C durante 18h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO_2 , eluyendo con EtOH al 5% en DCM para dar 1-Boc-4-(2-metoxi-etil)-piperazina como un aceite transparente (978 mg, 76%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,38 (s, 9H).

Una solución de 1-Boc-4-(2-metoxi-etil)-piperazina (264 mg, 1,08 mmoles) en DCM (10 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se evaporó a sequedad y la mezcla impura que contenía sal del ácido 1-(2-metoxi-etil)-piperazin trifluoroacético se usó sin purificación adicional.

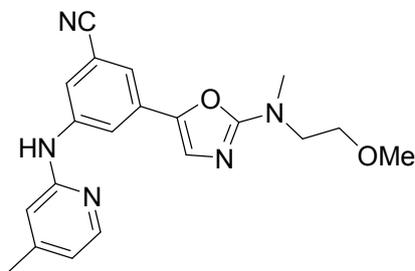
(6-{2-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina se preparó a continuación como para 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)oxazol-2-amina anterior a partir de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina y sal del ácido 1-(2-metoxi-etil)-piperazintrifluoroacético en *i*PrOH. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,59 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,47 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 6H), 2,30 (s, 3H). (ESI+) m/z 395 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 1,54 minutos (método 1).

Ejemplo 041: Preparación de 1-(2-Metoxi-etil)-4-{5-[3-(4-metil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil]-oxazol-2-il]-piperazin-2-ona



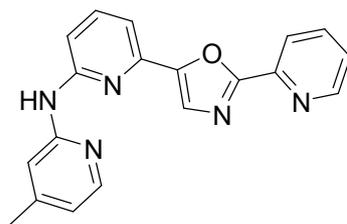
Preparado como para 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)oxazol-2-amina anterior a partir de [3-(2-cloro-oxazol-5-il)-fenil]-[4-metil-pirimidin-2-il)-amina y sal del ácido 1-(2-metoxi-etil)-2-oxopiperazintrifluoroacético en *i*PrOH. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,56 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 6H), 3,25 (dd, J = 2,7, 2,2 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H). (ESI+) m/z 409 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 2,94 minutos (método 1).

Ejemplo 042: Preparación de 3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-oxazol-5-il}-5-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzonitrilo



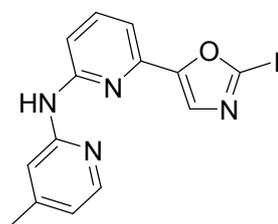
Preparado como para 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)-oxazol-2-amina anterior a partir de 3-(2-cloro-oxazol-5-il)-5-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzonitrilo y *N*-(2-metoxietil)metilamina en *i*PrOH. (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,38 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). (ESI+) m/z 364 (M+H) $^+$. Tiempo de retención = 2,55 minutos (método 1).

Ejemplo 016: Preparación de (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-amina



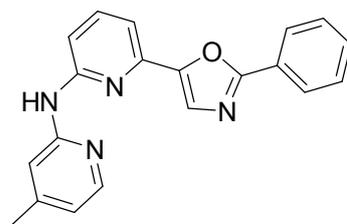
Una mezcla de [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina (44 mg, 0,153 mmoles), 2-tri-n-butilestannilpiridina (68 mg, 0,184 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,016 mmoles) en tolueno (4 ml) se calentó a reflujo durante 18 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOH al 5% en DCM para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido (16 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,85 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,03 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,5, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,39 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 330 (M+H)⁺, Tiempo de retención = 2,29 minutos (método 1).

Ejemplo 017: Preparación de [6-(2-yodo-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina



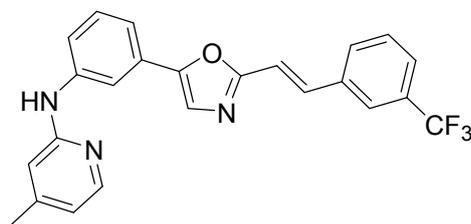
El derivado de 2-yodooxazol se preparó como para [6-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina anterior a partir de (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina con LiHMDS (solución 1 M en THF) y diyodoetano en THF anhidro para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (41%) después de purificación mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 40% en ciclohexano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,81 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,51 (m, 4H), 7,23 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 018: Preparación de (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



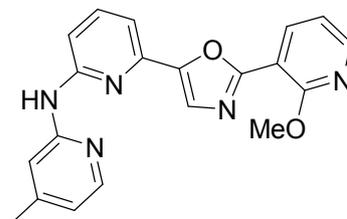
Una solución de [6-(2-yodo-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina (46 mg, 0,121 mmoles), ácido fenilborónico (30 mg, 0,246 mmoles), K₂CO₃ (37 mg, 0,268 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmoles) en una mezcla de THF (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido (30 mg, 75%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 9,79 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,33 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 329 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,84 minutos (método 1).

Ejemplo 043: Preparación de (4-metil-piridin-2-il)-(3-{2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-fenil)-amina



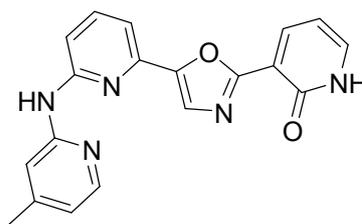
Preparado como para (4-metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina anterior usando [3-(2-yodo-oxazol-5-il)-fenil]-(4-metil-piridin-2-il)-amina, ácido *trans*-2-(3-trifluorometilfenil)vinilborónico, K₂CO₃ y Pd(PPh₃)₄ en una mezcla 2:1 en volumen de THF y agua para dar (4-metil-piridin-2-il)-(3-{2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-fenil)-amina como un sólido de color amarillo pálido (72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 - 8,94 (m, 1H), 8,15 (s, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 3H), 7,76 - 7,63 (m, 5H), 7,43 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 422 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 3,84 minutos (método 1).

Ejemplo 044: Preparación de {6-[2-(2-Metoxi-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina



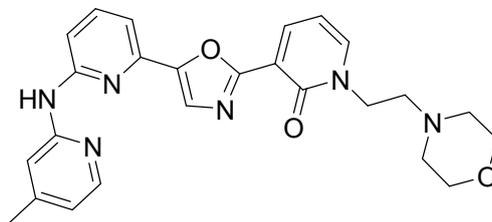
Preparado como para (4-metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina anterior usando [6-(2-yodo-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina, ácido 2-metoxi-piridin-3-borónico, K₂CO₃ y Pd(PPh₃)₄ en una mezcla 2:1 en volumen de THF y agua para dar {6-[2-(2-metoxi-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,46 - 8,31 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 360 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,54 minutos (método 1).

Ejemplo 045: Preparación de 3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1H-piridin-2-ona

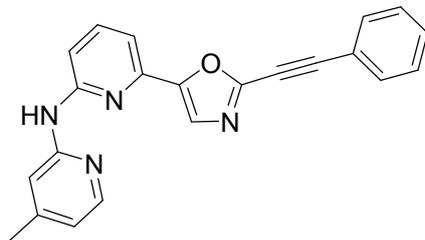


Una solución de {6-[2-(2-metoxi-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina anterior (236 mg, 0,655 mmoles) en EtOH (10 ml) se trató con HCl conc. (1 ml) y se calentó a 80°C durante 3 h y a continuación 60°C durante 18 h. La mezcla enfriada se trató con agua y el producto precipitó como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 346 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,02 minutos (método 1).

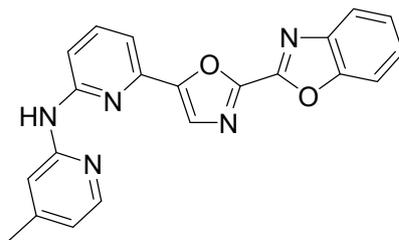
Ejemplo 046: Preparación de 3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-piridin-2-ona



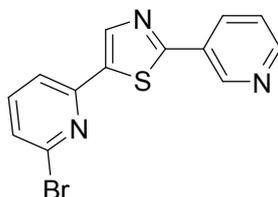
Una mezcla de 3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1H-piridin-2-ona anterior (60 mg, 0,17 mmoles), 1-(2-cloroetil)morfolina (36 mg, 0,19 mmoles), K₂CO₃ (29 mg, 0,21 mmoles), NaI (29 mg, 0,19 mmoles) en DMF (6 ml) se calentó a 50°C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre Al₂O₃ (Brockman grado III, H₂O al 7%), eluyendo con EtOH al 2% en DCM para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (27 mg, 35%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,48-2,40 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 459 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,63 minutos (método 1).

Ejemplo 047: Preparación de (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-feniletinil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina

Un tubo sellado con un tapón de rosca de teflón se cargó con una mezcla de (4-metil-piridin-2-il)-(6-oxazol-5-il-piridin-2-il)-amina (200 mg, 0,793 mmoles), bromoetnilbenceno (172 mg, 0,951 mmoles) Ni(cod)₂ (11 mg, 0,040 mmoles), dppbz (18 mg, 0,040 mmoles) y LiOtBu (127 mg, 1,59 mmoles) en dioxano seco (5 ml) y se calentó a 100°C durante 2 h. Se añadieron bromoetnilbenceno adicional (172 mg), Ni(cod)₂ (11 mg), dppbz (18 mg) LiOtBu (127 mg, 1,59 mmoles) y dioxano seco (2 ml) y el calentamiento continuó durante 36 h. La mezcla enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (35 mg, 13%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, *J* = 26,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 5H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 353 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 3,24 minutos (método 1).

Ejemplo 048: Preparación de [6-(2-benzoxazol-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina

Un tubo sellado con un tapón de rosca de teflón se cargó con una mezcla de [6-(2-yodo-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina (100 mg, 0,264 mmoles), benzoxazol (31 mg, 0,264 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmoles) y LiOtBu (42 mg, 0,529 mmoles) en dioxano seco (5 ml) y se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla enfriada se trató con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (12 mg, 12%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 2H), 7,99 - 7,88 (m, 3H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). (ESI+) *m/z* 370 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,88 minutos (método 1).

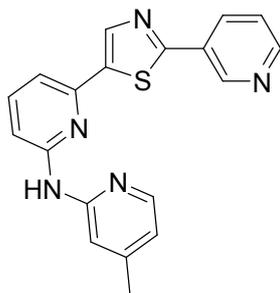
Ejemplo 019: Preparación de 2-Bromo-6-(2-piridin-3-il-tiazol-5-il)-piridina

A una solución agitada de 3-tiazol-2-il-piridina (*J. Med. Chem.* 2005, 48, 224) (927 mg, 5,71 mmoles) en THF seco (30 ml) enfriada a -78°C en una atmósfera inerte se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (2,75 ml, 6,87 mmoles) gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 45 minutos, se añadió cloruro de tributilestano (1,86 ml, 6,87 mmoles). Se dejó calentar a la mezcla a 0°C durante 90 minutos, a continuación se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando Combiflash Companion®, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 82/18 para dar 3-(5-tributilestanil-tiazol-2-il)-piridina como un aceite incoloro (955 mg, 37%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ = 9,11 (m, 1H), 8,62 (dd, *J*=4,77-1,52 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,0-4,8 Hz, 1H), 1,52 (m, 6H), 1,28 (m, 6H), 1,13 (m, 6H), 0,84 (t, *J*=7,2 Hz, 9H).

Un tubo sellado se cargó con 2,6-dibromopiridina (269 mg, 1,13 mmoles), 3-(5-tributilestanil-tiazol-2-il)-piridina

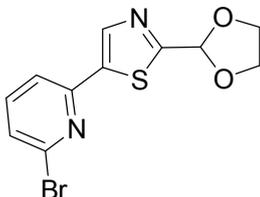
(511 mg, 1,13 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (131 mg, 0,11 mmoles), cloruro de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), CH₂Cl₂ (20 mg, 0,024 mmoles) y tolueno anhidro y desgasificado (5 ml) y se calentó a 110°C con agitación durante 36 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando Combiflash Companion®, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (125 mg, 35%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 9,21 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J*=8,0;7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H).

Ejemplo 020: Preparación de (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-3-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



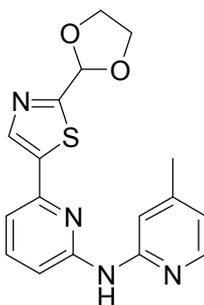
Un tubo sellado se cargó con 2-bromo-6-(2-piridin-3-il-tiazol-5-il)-piridina (125 mg, 0,392 mmoles), 2-amino-4-metilpiridina (51 mg, 0,471 mmoles), Pd(OAc)₂ (1,8 mg, 8,01 μmoles), BINAP (7,4 mg, 11,9 μmoles), Cs₂CO₃ (255 mg, 0,782 mmoles), y tolueno anhidro y desgasificado (2 ml) y se calentó a 110°C con agitación durante 48 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando Combiflash Companion®, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100. El sólido obtenido se trituró a continuación en metanol, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 9,74 (s, 1H), 9,15 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,10 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,2-7,6 Hz, 1H), 7,66 - 4,40 (m, 3H), 6,77 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). (APCI+) *m/z* 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 021: Preparación de 2-Bromo-6-(2-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol-5-il)-piridina



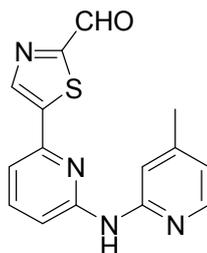
Un tubo sellado se cargó con 2,6-dibromopiridina (525 mg, 2,21 mmoles), 2-[1,3]dioxolan-2-il-5-tributylestanil-tiazol (J. Med. Chem. 2007, 50, 6303) (990 mg, 2,21 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (256 mg, 0,22 mmoles), cloruro de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), CH₂Cl₂ (30 mg, 0,036 mmoles) y tolueno anhidro y desgasificado (8 ml) y se calentó a 110°C con agitación durante 48 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando Combiflash Companion®, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 44/56 para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (370 mg, 54%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 8,55 (s, 1H), 8,06 (dd, *J*=7,7-0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=7,9-7,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=7,9-0,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 4H).

Ejemplo 022: Preparación de [6-(2-[1,3]Dioxolan-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina



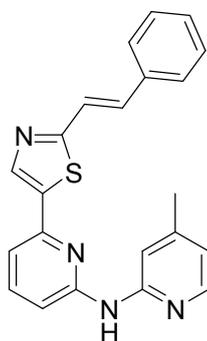
5 Un tubo sellado se cargó con 2-bromo-6-(2-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol-5-il)-piridina (350 mg, 1,11 mmoles), 2-amino-4-metilpiridina (145 mg, 1,34 mmoles), Pd(OAc)₂ (5 mg, 22,2 μmoles), BINAP (21 mg, 33,7 μmoles), Cs₂CO₃ (728 mg, 2,23 mmoles), y tolueno anhidro y desgasificado (3 ml) y se calentó a 110°C con agitación durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando Combiflash Companion®, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 20/80 para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (276 mg, 73%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 9,72 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,2-7,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,9-7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 023: Preparación de 5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-carbaldehído



15 A una solución agitada de [6-(2-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina (270 mg, 0,793 mmoles) en THF (8 ml) se le añadió HCl 2 N (2 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante una noche. Después de enfriar, se añadió NaHCO₃ saturado a pH básico, a continuación la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (220 mg, 94%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 9,94 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

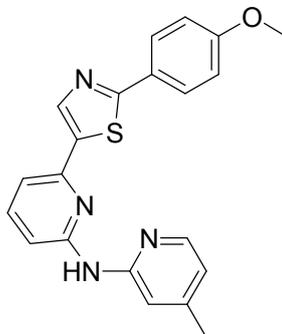
Ejemplo 024: Preparación de *E*-(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-estiril-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina



25 A una suspensión de bromuro de benciltrifenilfosfonio (176 mg, 0,406 mmoles) en THF seco enfriada a 0°C en atmósfera inerte se le añadió *terc*-butóxido de potasio (1,0 M en THF) (675 μl, 675 μmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se añadió 5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-carbaldehído en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada en cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando Combiflash Companion®, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo. El isómero *E* se purificó adicionalmente a continuación mediante cromatografía preparativa sobre placa de sílice, eluyendo con

metanol al 5% en diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (Acetona- d_6 , 300 MHz): δ = 8,41 (s, 1H), 8,16 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,36 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,84 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H). (APCI+) m/z 371 (M+H) $^+$.

Ejemplo 049: Preparación de 6-(2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)piridin-2-amina



5

Se añadió trifenilfosfina paladio (0,35 mg, 0,29 mmoles) a una solución desgasificada de 2-bromotiazol (0,54 ml, 6,00 mmoles), ácido (4-metoxifenil)borónico (1,00 g, 6,60 mmoles) y K_2CO_3 (2,50 g, 18,08 mmoles) en 20 ml de dioxano en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 120°C en N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre celite®. La torta se lavó con DCM/EtOH y el filtrado se concentró. El 2-(4-metoxifenil)tiazol se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 10/90 (0,96 g, 83%), ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 3,3$, 1H), 7,77 (d, $J = 3,3$, 1H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

10

15

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo preparativo 019 y comenzando con 2-(4-metoxifenil)tiazol (960 mg, 5,01 mmoles), el 2-(4-metoxifenil)-5-(tributilestannil)tiazol se obtuvo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 10/90 (1,76 g, 80%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,63 - 1,51 (m, 6H), 1,40 - 1,25 (m, 6H), 1,21 - 1,12 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H).

20

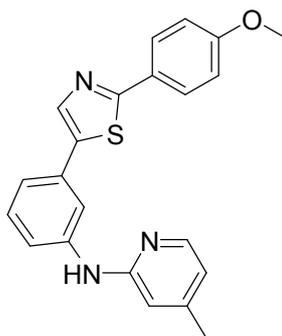
25

Un tubo sellado se cargó con 2,6-dibromopiridina (474 mg, 2,00 mmoles), 2-(4-metoxifenil)-5-(tributilestannil)tiazol (920 mg, 2,00 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 mg, 0,20 mmoles), y tolueno anhidro y desgasificado (9 ml) y se calentó a 120°C con agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida antes de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 20/80 para dar 5-(6-bromopiridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)tiazol (410 mg, 59%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

30

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 020 y comenzando con 5-(6-bromopiridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)tiazol (130 mg, 0,37 mmoles), la 6-(2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)piridin-2-amina se obtuvo y se purificó mediante cromatografía en capa fina sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc/MeOH(3%)- NEt_3 (0,5%) (111 mg, 80%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). (APCI+) m/z 375 (M+H) $^+$.

Ejemplo 050: Preparación de N-(3-(2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il)fenil)-4-metilpiridin-2-amina



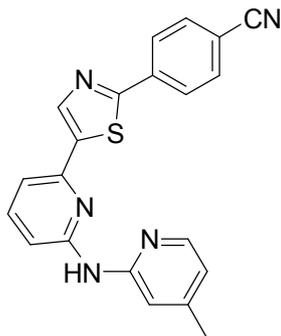
35

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 019 y comenzando con 1,3-dibromobenceno (0,250 ml, 2,00 mmoles) y 2-(4-metoxifenil)-5-(tributilestannil)tiazol (880 mg, 2,00 mmoles), el 5-(3-bromofenil)-2-(4-metoxifenil)tiazol se obtuvo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO_2 eluyendo con

EtOAc/Ciclohexano 20/80 (406 mg, 58%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,96 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 4,9, 4,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).

- 5 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 020 y comenzando con 5-(3-bromofenil)-2-(4-metoxifenil)tiazol (130 mg, 0,37 mmoles), la N-(3-(2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il)fenil)-4-metilpiridin-2-amina se obtuvo y se purificó mediante cromatografía en capa fina sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 50/50 (26 mg, 18%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s an, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s an, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,70 - 6,61 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (APCI+) m/z 374 (M+H) $^+$.

- 10 Ejemplo 051: Preparación de 4-(5-(6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzonitrilo

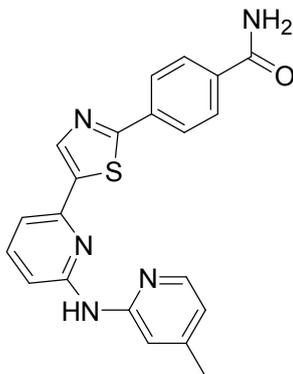


- 15 Se añadió trifetilfosfina paladio (0,35 mg, 0,29 mmoles) a una solución desgasificada de 2-bromotiazol (0,63 ml, 7,00 mmoles) y ácido (4-cianofenil)borónico (1,00 g, 6,80 mmoles) en 75 ml de CH_3CN en un tubo sellado. Se añadió Na_2CO_3 acuoso (0,4 M, 35 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C en N_2 durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la capa acuosa se separó y se extrajo una vez con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y la evaporación, 4-(tiazol-2-il)benzonitrilo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 20/80 (1,13 g, 89%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 3H).

- 20 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento en el ejemplo preparativo 019 y comenzando con 4-(tiazol-2-il)benzonitrilo (600 mg, 3,22 mmoles), el 4-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)benzonitrilo se obtuvo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 10/90 (1,10 g, 79%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 1,62 - 1,47 (m, 6H), 1,38 - 1,23 (m, 6H), 1,21 - 1,14 (m, 6H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

- 25 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento en el ejemplo preparativo 020 y comenzando con 6-bromo-N-(4-metilpiridin-2-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,38 mmoles) y 4-(5-(tributilestannil)tiazol-2-il)benzonitrilo (328 mg, 0,69 mmoles), el 4-(5-(6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzonitrilo se obtuvo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc/Ciclohexano 50/50-MeOH (5%) y mediante trituración con Et_2O (51 mg, 37%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s an, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s an, 1H), 7,75 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). (APCI+) m/z 370 (M+H) $^+$.

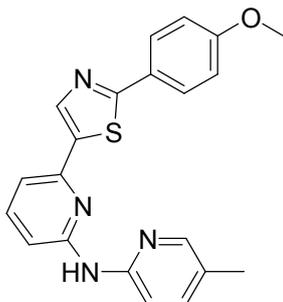
- 30 Ejemplo 052: Preparación de 4-(5-(6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida



Se suspendió 4-(5-(6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 51, 40 mg, 0,11 mmoles) en EtOH (8 ml). Se añadió amoníaco acuoso (28 - 30%, 4 ml) seguido por H_2O_2 (35%, 1 ml). La mezcla de reacción se

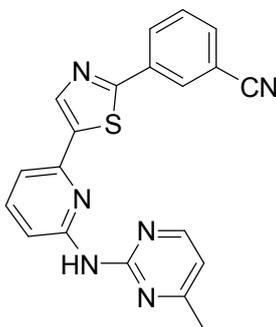
agitó a 40°C durante 2,5 días. Se añadieron amoníaco acuoso (2 ml) y H₂O₂ (0,250 ml) y la mezcla de reacción se agitó 24 horas adicionales a 40°C. La reacción se repartió entre H₂O (30 ml) y EtOAc (70 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (70 ml). Después de la evaporación, y la purificación del producto impuro mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/MeOH (5%-10%)/NEt₃ (0,5%), se obtuvo 4-(5-(6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido de color amarillo (46 mg, 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s an, 1H), 8,59 (s an, 1H), 8,20 - 7,98 (m, 6H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 2,25 (s, 3H). (APCI+) *m/z* 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 053: Preparación de 6-(2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il)-N-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-amina



Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo preparativo 050 y comenzando con 5-(6-bromopiridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)tiazol (100 mg, 0,29 mmoles), la 6-(2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il)-N-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-amina se obtuvo y se purificó mediante trituración en Et₂O/DCM (66 mg, 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 3H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (APCI+) *m/z* 374 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,66 minutos (método 2).

Ejemplo 054: Preparación de 3-(5-(6-(4-metilpirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzonitrilo

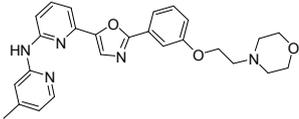
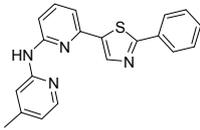
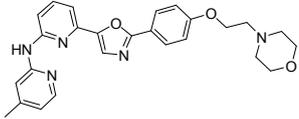
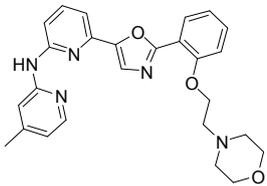


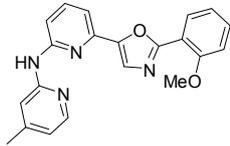
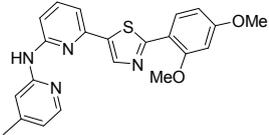
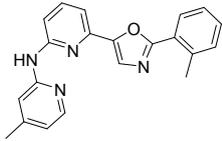
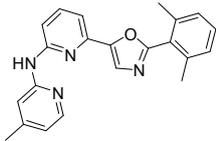
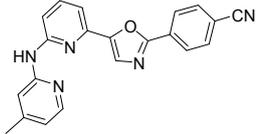
Una solución de 2-amino-4-metilpirimidina (980 mg, 8,86 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada de NaH (60% en aceite, 1 g, 25,32 mmoles) en THF (15 ml) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 2,6-dibromopiridina (2 g, 8,44 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se hidrolizó cuidadosamente con agua (50 ml). Después de la extracción con EtOAc (2 x 100 ml), las extracciones combinadas se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y la evaporación, se obtuvo N-(6-bromopiridin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH(1%)/NEt₃ (0,5%) (0,846 g, 38%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s an, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,6, 0,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

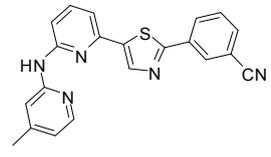
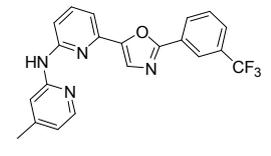
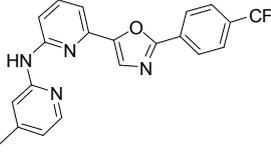
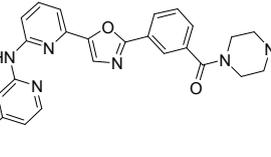
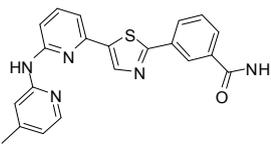
Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo preparativo 019 y comenzando con N-(6-bromopiridin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina (215 mg 0,81 mmoles) y 3-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)benzonitrilo (656 mg, 1,38 mmoles), el 3-(5-(6-(4-metilpirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)benzonitrilo se obtuvo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (5%)/NEt₃ (0,5%), mediante precipitación en DCM/MeOH y mediante trituración con Et₂O (119 mg, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s an, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). (APCI+) *m/z* 371 (M+H)⁺.

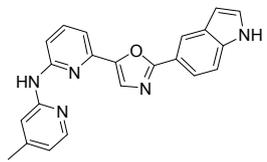
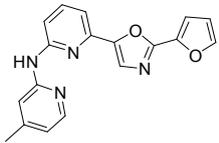
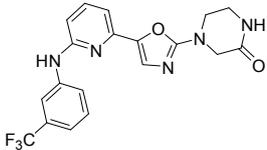
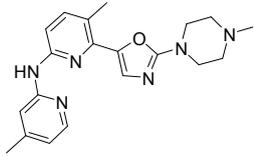
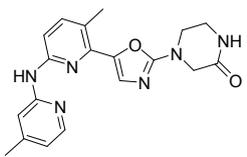
Repitiendo los métodos descritos anteriormente usando los materiales de partida y las condiciones apropiadas, se prepararon y caracterizaron los siguientes análogos adicionales en la Tabla 1.

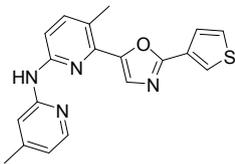
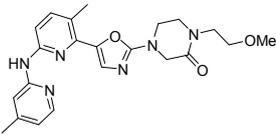
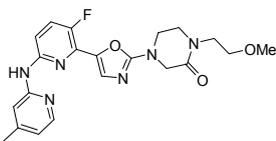
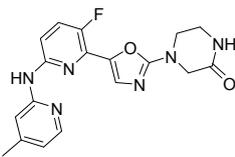
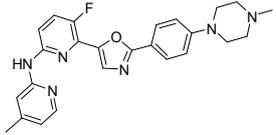
Tabla 1

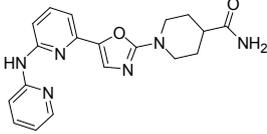
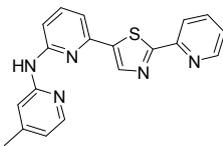
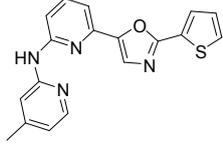
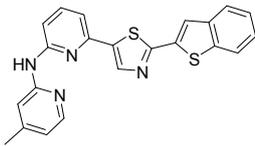
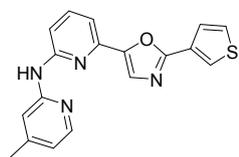
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
055		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,69 - 3,44 (m, 4H), 2,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,42 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,94 minutos (método 1)
056		(4-Metil-piridin-2-il)-(6-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,70 minutos (método 2)
057		(4-Metil-piridin-2-il)-(6-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,65 - 3,49 (m, 4H), 2,81 - 2,60 (m, 2H), 2,50 - 2,44 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,88 minutos (método 1)
058		{6-[2-(2-Metoxi-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,6, 7,9 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,49 2,44 (m, 3H), 2,33 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,94 minutos (método 1)

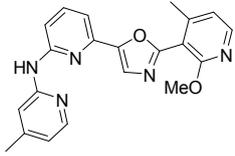
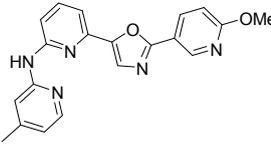
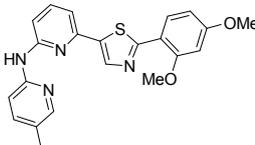
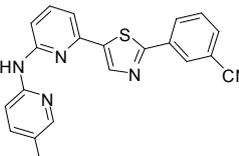
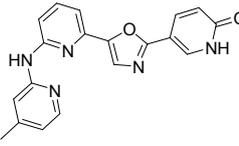
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
059		{6-[2-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 19,3, 7,8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 359 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,73 minutos (método 1)
060		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-otolil-oxazol-5-il)]-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,69 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,58 minutos (método 2)
061		{6-[2-(2,6-Dimetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 6,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,12 minutos (método 1)
062		4-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-benzotrile	(400 MHz, DMSO) δ 9,78 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 9H). (ESI+) <i>m/z</i> 357 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,18 minutos (método 1)
063		3-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzotrile	(400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 354 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,82 minutos (método 1)

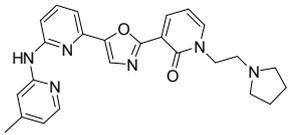
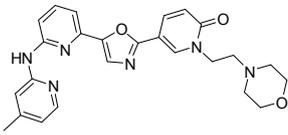
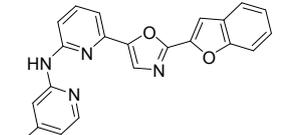
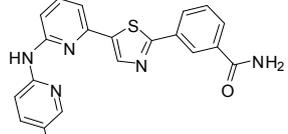
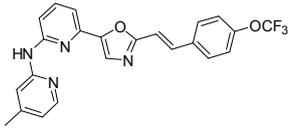
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
064		(4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-trifluorometilfenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s an, 1H), 8,63 (s an, 1H), 8,39 (s an, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 3,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 370 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,53 minutos (método 2)
065		(4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,75 (m, 5H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,44 minutos (método 1)
066		(4-Metil-piperazin-1-il)-{3-[5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il]-fenil}-metanona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 4H), 7,80 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,41 minutos (método 1)
067		3-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 - 9,73 (m, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, J = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,53 (m, 2H), 3,45 - 3,21 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s an, 4H), 2,21 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 455(M+H) ⁺ Tiempo de retención = 180 minutos (método 1)
068		{6-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s an, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s an, 1H), 8,22 (s an, 1H), 8,13 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s an, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 6,80 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 388 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,28 minutos (método 2)

N° de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
069		[6-(2-Furan-2-yl-oxazol-5-yl)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,46 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 12,7, 8,4 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 368 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,78 minutos (método 1)
070		4-{5-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3,4, 0,3 Hz, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 2H), 2,32 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 319 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,48 minutos (método 1)
071		{5-Metil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 404 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,58 minutos (método 1)
072		4-{5-[3-Metil-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,13 - 7,98 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,44 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,53 minutos (método 1)
073		(4-Metil-piridin-2-il)-[5-metil-6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,99 minutos (método 1)

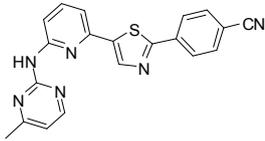
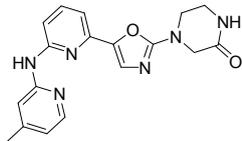
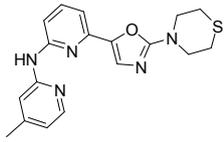
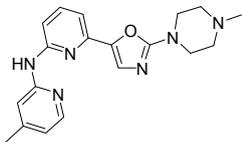
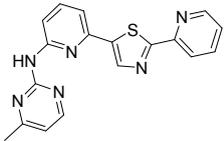
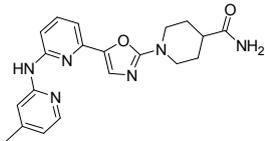
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
074		1-(2-Metoxi-etil)-4-{5-[3-metil-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 349 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,92 minutos (método 1)
075		4-{5-[3-Fluoro-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-metoxi-etil)-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,81 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,27 minutos (método 1)
076		4-{5-[3-Fluoro-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 - 3,45 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,17 minutos (método 1)
077		(5-Fluoro-6-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 369 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,92 minutos (método 1)
078		Amida del ácido 1-{5-[6-(piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperidin-4-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (d, J = 19,9 Hz, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 445 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,99 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
079		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,22 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 4,07 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 1H), 1,82 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,58 (dc, J = 12,5, 4,0 Hz, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺
080		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,74 (s an, 1H), 8,71 - 8,65 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 2H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 6,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 346 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,37 minutos (método 2)
081		[6-(2-Benzo[b]-tiofen-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,74 (m, 5H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 335 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,74 minutos (método 1)
082		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,2 - 8,14 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 401 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,88 minutos (método 2)
083		{6-[2-(2-Metoxi-4-metil-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 335 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,72 minutos (método 1)

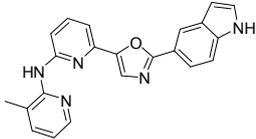
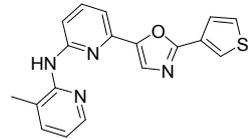
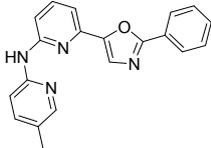
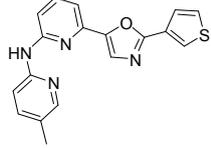
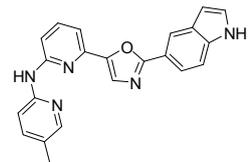
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
084		{6-[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 374 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,57 minutos (método 1)
085		{6-[2-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-(5-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 360 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,72 minutos (método 1)
086		3-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,61 minutos (método 2)
087		5-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s an, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 370 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,63 minutos (método 2)
088		3-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,25 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 346 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,92 minutos (método 1)

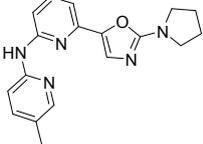
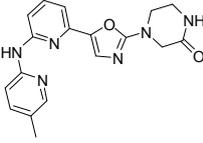
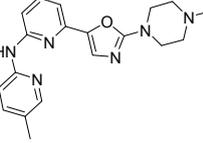
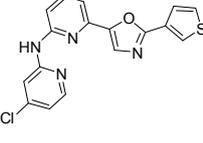
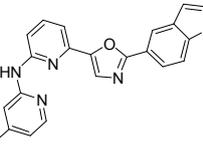
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
089		5-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,77 - 1,58 (m, 4H). (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,67 minutos (método 1)
090		[6-(2-Benzofuran-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,70 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 459 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,63 minutos (método 1)
091		3-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 4H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 6,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 369 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,21 minutos (método 1)
092		(4-Metil-piridin-2-il)-(6-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s an, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s an, 1H), 8,24 (s an, 1H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (s an, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 2,25 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 388 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,35 minutos (método 2)
093		{6-[2-(4-Metoxi-feniletinil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,53 (m, 8H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 439 (M+H) ⁺

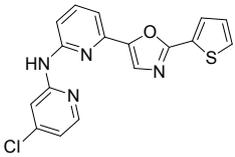
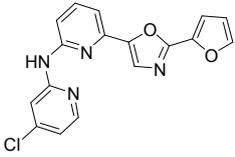
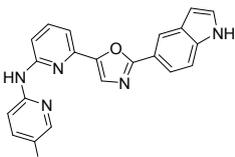
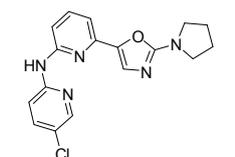
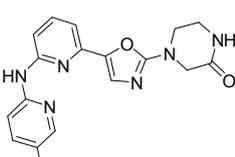
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
094		4-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-iletinil}-benzonitrilo	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 5H), 7,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,20 - 6,91 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 383 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,35 minutos (método 1)
095		(5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(ESI+) <i>m/z</i> 378 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,12 minutos (método 1)
096		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s an, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,11 (s an, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 346 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,39 minutos (método 2)
097		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piperidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO) δ 9,55 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 4H), 2,30 (s, J = 8,0 Hz, 3H), 1,98 - 1,93 (m, 4H). (ESI+) <i>m/z</i> 322 (M+H) ⁺
098		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-morfolin-4-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (s, 6H). (ESI+) <i>m/z</i> 336 (M+H) ⁺
099		4-{5-[6-(4-Metilpirimidin-2-il-amino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 3,56 - 3,47 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 338 (M+H) ⁺

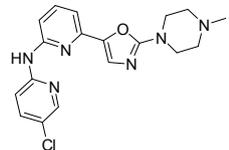
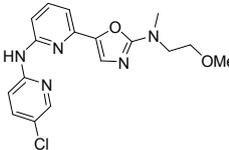
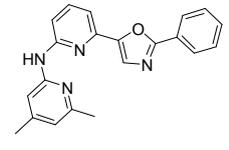
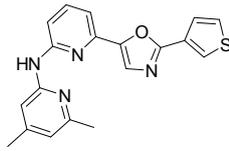
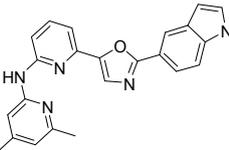
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
100		4-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 371 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,94 minutos (método 2)
101		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiomorfolin-4-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,65 (s an, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺
102		{6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,25 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 2,71 (s, 4H), 2,30 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 354 (M+H) ⁺
103		(4-Metil-pirimidin-2-il)-[6-(2-piridin-2-il-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,55 - 3,50 (m, 4H), 2,46 - 2,36 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺
104		Amida del ácido 1-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperidin-4-carboxílico	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 346 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,71 minutos (método 2)
105		(4-Metil-piridin-2-il)-[6-[2-(2-metoxietilamino)oxazol-5-il]-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 379 (M+H) ⁺

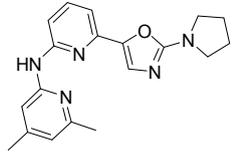
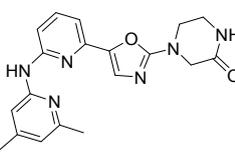
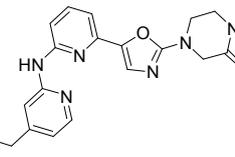
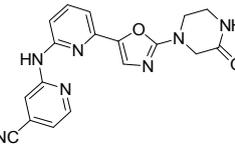
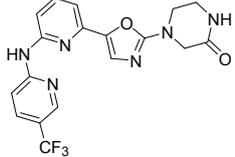
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
106		(4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-amino-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,60 (m, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 3,60 - 3,49 (m, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 340 (M+H) ⁺
107		1-(2-Metoxi-etil)-4-{5-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 4H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 4H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺
108		3-{5-[6-(4-Metil-pirimidin-2-il-amino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzamida	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 3,56 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 4H), 3,49 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 409 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,10 minutos (método 1)
109		[6-(2-Ciclopentil-sulfanil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-{4-metil-piridin-2-il}-amina	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,60 (s an, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 2H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,86 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,53 (s an, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 389 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,28 minutos (método 2)
110		(3-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(300 MHz, DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,3, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 6H).
111		{6-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-{3-metil-piridin-2-il}-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,23 - 8,06 (m, 3H), 7,95 - 7,76 (m, 3H), 7,69 - 7,54 (m, 4H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,03 - 6,87 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).

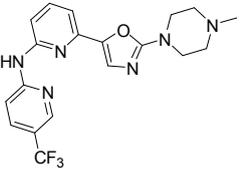
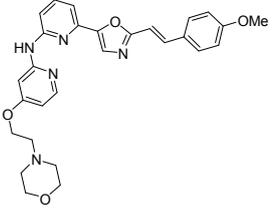
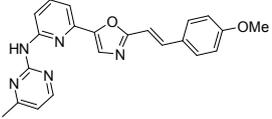
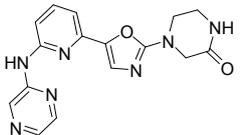
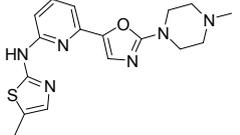
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
112		(3-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 368 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,70 minutos (método 1)
113		(5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 336 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,63 minutos (método 1)
114		(5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 3H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 5H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 329 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,91 minutos (método 1)
115		{6-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(5-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 335 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,73 minutos (método 1)
116		(5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,47 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 368 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,76 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
117		4-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,96 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 4H). (ESI+) <i>m/z</i> 322 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,20 minutos (método 1)
118		{6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(5-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,44 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H).
119		(4-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,78 minutos (método 1)
120		(4-Cloro-piridin-2-il)-{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 3H), 7,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 13,3, 7,9 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H). (ESI+) <i>m/z</i> 355 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,73 minutos (método 1)
121		(4-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,47 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 1H). (ESI+) <i>m/z</i> 388 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,51 minutos (método 1)

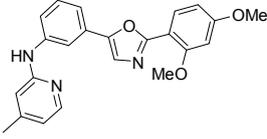
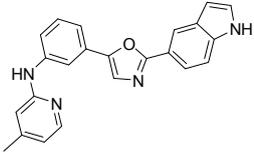
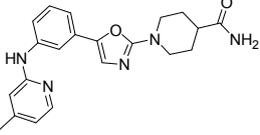
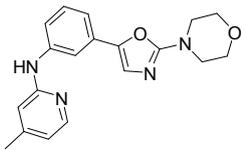
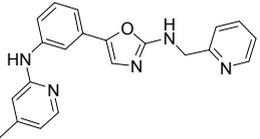
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
122		(4-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-furan-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H). (ESI+) m/z 355 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,73 minutos (método 1)
123		(5-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 1H). (ESI+) m/z 339 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,27 minutos (método 1)
124		(5-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,48 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 3H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H). (ESI+) m/z 388 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,86 minutos (método 1)
125		4-[5-[6-(5-Cloro-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il]-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 1,96 (t, J = 6,6 Hz, 4H). ESI+) m/z 342 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,76 minutos (método 1)
126		(5-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H). (ESI+) m/z 371 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,12 minutos (método 1)

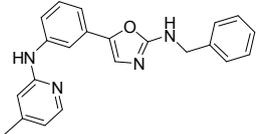
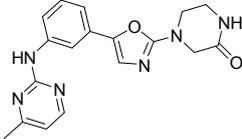
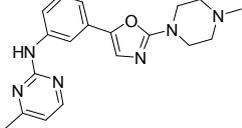
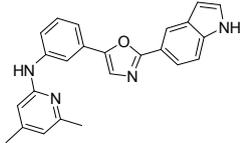
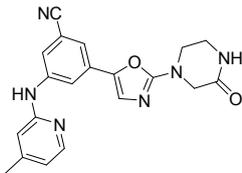
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
127		(5-Cloro-piridin-2-il)-{6-[2-(2-metoxietil)-metil-amino-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,52 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,43 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 371 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,89 minutos (método 1)
128		(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,63 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,58 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 360 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,67 minutos (método 1)
129		(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,01 minutos (método 1)
130		(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 2,9, 1,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 349 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,82 minutos (método 1)
131		(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 382 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,82 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
132		4-{5-[6-(4,6-Dimetil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazo-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,53 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,52 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 4H). (ESI+) <i>m/z</i> 336 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,34 minutos (método 1)
133		4-{5-[6-(4-Etil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,88 minutos (método 1)
134		2-{6-[2-(3-Oxo-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-ilamino}-isonicotinonitrilo	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,61 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,02 minutos (método 1)
135		4-{5-[6-(5-Trifluorometil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,88 - 3,63 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 362 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,23 minutos (método 1)
136		4-{5-[6-(5-Trifluorometil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,71 minutos (método 1)

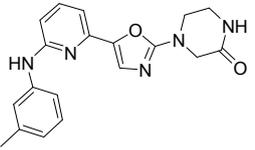
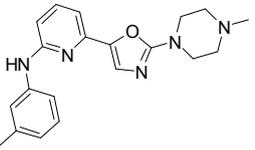
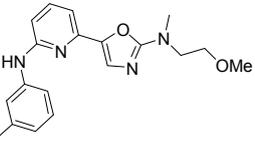
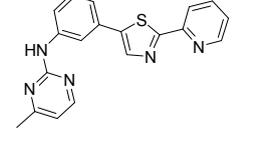
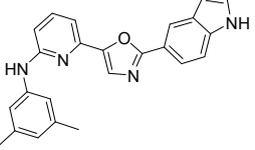
Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
137		(6-{2-[2-(4-Metoxifenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 4H), 2,45 - 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,45 minutos (método 1)
138		(6-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-(4-metil-pirimidin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 5H), 7,61 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,14 - 6,86 (m, 3H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 5,8, 2,0 Hz, 1H), 4,22 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 2,71 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 4H). (ESI+) <i>m/z</i> 500 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,47 minutos (método 1)
139		4-{5-[6-(Pirazin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,62 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 386 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,93 minutos (método 1)
140		{6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(5-metil-tiazol-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,74 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,81 - 3,65 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 338 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,81 minutos (método 1)
141		4-{5-[6-(4-Metil-tiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, <i>J</i> = 5,9, 3,8 Hz, 4H), 2,45 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 357 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,53 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
142		{6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 357 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,98 minutos (método 1)
143		(4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-estiril-oxazol-5-il)-fenil]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,27 (s, 1H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,43 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 357 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,53 minutos (método 1)
144		(3-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-5-il]-fenil)-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 5H), 7,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 354 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,35 minutos (método 1)
145		(4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-fenil]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 3H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,27 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 390 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,51 minutos (método 1)
146		{3-[2-(2,4-Dimetoxi-fenil)-oxazol-5-il]-fenil)-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,89 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
147		{3-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 3H), 6,64 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 388 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,95 minutos (método 1)
148		Amida del ácido 1-{5-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperidine-4-carboxílico	(400 MHz, DMSO) δ 11,43 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,26 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 367 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,82 minutos (método 1)
149		(4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-morfolin-4-il-oxazol-5-il)-fenil]-amina	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2H), 3,02 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,33 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,87 - 1,70 (m, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,44 (m, 2H). (ESI+) <i>m/z</i> 378 (M+H) ⁺
150		(4-Metil-piridin-2-il)-[3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-oxazol-5-il}-fenil]-amina	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,72 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 3,46 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 337 (M+H) ⁺
151		[3-(2-Bencilamino-oxazol-5-il)-fenil]-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 4,33 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 358 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,69 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
152		4-{5-[3-(4-Metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 14,8, 7,3 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,41 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 357 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,47 minutos (método 1)
153		{3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-fenil}-(4-metil-pirimidin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,52 minutos (método 1)
154		(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-{3-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-fenil}-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,18 minutos (método 1)
155		3-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-5-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-benzonitrilo	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,97 minutos (método 1)
156		3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzonitrilo	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 375 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,09 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
157		4-{5-[3-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-5-trifluorometoxi-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,23 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 4H), 2,45 2,39 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 375 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,78 minutos (método 1)
158		{3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxi-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,74 minutos (método 1)
159		4-{5-[4-Metil-3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 3,50 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,43 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,36 minutos (método 1)
160		{5-[2-(H- Indol-5-il)-oxazol-5-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 6,54 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 - 3,54 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,20 (s, 6H). (ESI+) <i>m/z</i> 364 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 1,94 minutos (método 1)
161		4-[s-(6- <i>m</i> -Tolilamino-piridin-2-il)-oxazol-piperazin-2-ona -il]	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 5,5, 2,4 Hz, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,62 - 6,56 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,95 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
162		{6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]- <i>m</i> -tolilamina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 350 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,03 minutos (método 1)
163		(6-{2-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)- <i>m</i> -tolilamina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,43 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 350 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,65 minutos (método 1)
164		(4-Metil-pirimidin-2-il)-[3-(2-piridin-2-il-tiazol-5-il)-fenil]-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 17,1, 4,8 Hz, 4H), 3,28 (s, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 339 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,50 minutos (método 1)
165		(3,5-dimetil-fenil)-{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	(300 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 6,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 346,1 (M+H), Tiempo de retención: 3,71 minutos (método 2)
166		4-{5-[6-(4-Cloro-fenil-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,43 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,48 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 2H), 2,33 (s, 6H). (ESI+) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 4,95 minutos (método 1)

Nº de Ej.	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
167		(4-Cloro-fenil)-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,86 - 3,61 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 4H). (ESI+) <i>m/z</i> 370 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 3,36 minutos (método 1)
168		{6-[2-(4-Metoxifenil)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-m-tolil-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 4H), 2,46 - 2,40 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). (ESI+) <i>m/z</i> 370 (M+H) ⁺ Tiempo de retención = 2,85 minutos (método 1)
169		4-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzamida	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,16 (s an, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (s an, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,83 - 6,73 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 374 (M+H). Tiempo de retención: 4,22 minutos, (método 2)
170		4-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-tiazol-2-il}-benzamida	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,72 (s an, 1H), 8,59 (s an, 1H), 8,20 - 7,98 (m, 6H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 2,25 (s, 3H). (APCI+) <i>m/z</i> 388 (M+H). Tiempo de retención: 2,27 minutos, (método 2)

Ejemplo de ensayos de inhibición de proteína quinasa in vitro

• Procedimientos

◦ Ensayo con Flt-3 WT y Flt-3 mutado

5 Líneas celulares

Líneas celulares Ba/F3 con Flt-3 WT (tipo silvestre) y Flt-3 ITD (duplicación en tándem interna) humanas se obtuvieron de las células linfoides Ba/F3 proB dependientes de L3 murinas. Las células Ba/F3 con Flt-3 WT humanas se cultivan en presencia de IL3, mientras que las células Ba/F3 que expresan Flt-3 ITD humana son independientes de citoquinas para su crecimiento. Las líneas celulares y las construcciones de Flt-3 humana se han descrito previamente (Castéran et al., Cell. Mol. Biol., 40, págs. 443-456, 1994). MV4-11 es una línea celular de leucemia humana obtenida de un paciente con LMA que expresa la forma mutante Flt-3 ITD.

10

Ensayo de proliferación y viabilidad basado en células

Un ensayo de supervivencia/proliferación (CellTiter-Blue, ensayo de viabilidad celular de Promega ref. G8081) se realizó en todas las líneas celulares.

Un total de 2×10^4 células/pocillo/50 μ l se sembraron en una placa de 96 pocillos. El tratamiento se inició mediante adición de una solución de fármaco 2X de diluciones sucesivas a $\frac{1}{2}$ que variaba de 0 a 10 μ M. Las células se cultivaron durante 48 h a 37°C y a continuación se incubaron con 10 μ l/pocillo de reactivo CellTiter-Blue durante 4 h a 37°C. El ensayo se basa en la conversión de resazurina en resorufina mediante células metabólicamente activas, dando como resultado la generación de un producto fluorescente. La fluorescencia se midió después de la excitación a 544 nm y emisión a 590 nm usando un espectrofotómetro de barrido multipocillo (POLARstar Omega, BMG Labtech, Francia). Se usó un pocillo en blanco sin células como control de fondo y todos los ensayos se realizaron por triplicado al menos dos veces. Los resultados se expresan como un porcentaje de la proliferación obtenida en ausencia de tratamiento (control con DMSO). Todos los fármacos se prepararon como soluciones madre 20 mM en DMSO y se conservaron a -80°C. Se realizaron diluciones frescas en medio antes de cada experimento.

Ensayos de inmunoprecipitación y ensayos de transferencia de Western

Para cada ensayo, se trataron 5×10^6 células Ba/F3 Flt-3 ITD o MV4-11 durante 1 h 30 minutos con la concentración indicada de compuestos de acuerdo con la tabla 1. Las células se recogieron, se lisaron y se inmunoprecipitaron tal como se describe en el documento Beslu et al., J. Biol. Chem., 271, págs. 20075-20081, 1996. Los lisados celulares se inmunoprecipitaron con inmunosueros de conejo dirigidos contra Flt-3 (Santa Cruz SC-480). Las transferencias de Western se hibridaron con el anticuerpo 4G10 antifosfotirosina (UBI) o con los inmunosueros de conejo anti-Flt-3. Las membranas se incubaron a continuación con anticuerpo IgG anti-ratón de cabra conjugado a HRP o con anticuerpo IgG anti-conejo de cabra conjugado a HRP (Immunotech). Las proteínas de interés se visualizaron a continuación mediante incubación con reactivo ECL (Amersham).

• Ensayo Syk

SYK quinasa se purificó como una proteína de longitud completa en un sistema de baculovirus cerca de la homogeneidad. JAK quinasas (JAK1, JAK2 y JAK3) se adquirieron de Invitrogen o de Millipore. Todos los ensayos con quinasas se realizaron con el ensayo Kinase TK (tirosina quinasa) por HTRF (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea) desarrollado por Cisbio internacional. Estos ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas blancas a la mitad del área de 96 pocillos en un volumen final de 25 μ l de tampón quinasa (MgCl₂ 10 mM; MnCl₂ 2 mM; Sodio-HEPES 50 mM, pH 7,8; BRIJ-35 al 0,01%, 1 μ M de sustrato) que contenía ATP a una concentración de al menos dos veces la Km para cada enzima y una cantidad apropiada de enzima recombinante para garantizar una velocidad de reacción lineal. Las reacciones se iniciaron tras la introducción de la enzima y se terminaron con la adición de un volumen de reacción (25 μ l) de tampón de detección por HTRF. Las placas se incubaron durante una hora a temperatura ambiente y la señal de transferencia de energía por fluorescencia resuelta en el tiempo se midió en un lector de microplacas Pherastar FS (BMG Labtech).

Todos los datos son el promedio de resultados por triplicado con una desviación estándar < 10%.

• Resultados experimentales

Los resultados experimentales para diversos compuestos desvelados en el presente documento usando protocolos descritos anteriormente se indican en la Tabla 2.

Tabla 2: inhibiciones in vitro de diversos compuestos contra Flt-3 WT, Flt-3 ITD y/o Syk.

Diana	CI50	Compuestos de la invención (referencia a los ejemplos)
Flt-3 WT	CI50 < 1 μ M	005, 006, 007, 009, 018, 020, 024, 068
	1 μ M < CI50 < 10 μ M	001, 010, 013, 014, 030
Flt-3 ITD	CI50 < 1 μ M	003, 004, 005, 006, 007, 009, 010, 015, 016, 018, 020, 024, 036, 038, 052, 068, 069, 081, 085, 086, 095, 113, 131, 161, 155
	1 μ M < CI50 < 10 μ M	001, 010, 013, 014, 034, 032, 037, 040, 074, 076, 119, 145, 152, 153, 159
Syk	CI50 < 1 μ M	020, 045, 048, 056, 069, 080, 099, 118, 140
	1 μ M < CI50 < 10 μ M	062, 064, 116, 120
CI50: Concentración que inhibe el 50% de los receptores de proteína quinasa de las células diana.		

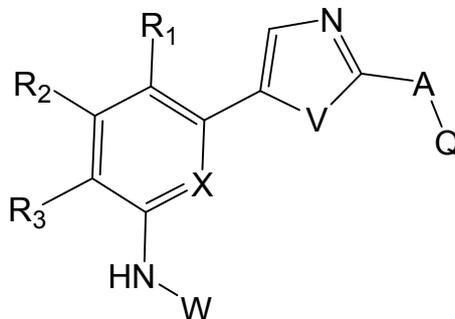
Comentarios sobre los experimentos y los resultados

Los inventores observaron una inhibición muy eficaz de una proteína quinasa, y en particular una tirosina quinasa, y

más particularmente de Flt-3 y/o Flt-3 ITD y/o syk mediante la clase de compuestos de fórmula I de la invención. Los compuestos enumerados en la tabla 2 representan bien la clase de compuestos de fórmula I.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

FÓRMULA I

en la que los sustituyentes A, Q, X, R₁, R₂, R₃, V y W en la fórmula I se definen de la siguiente manera:

A es uno de los siguientes:

i) N(R₄)(CH₂)_n donde n es 0 < n < 3

ii) O(CH₂)_n donde n es 0 < n < 3

10 iii) S(CH₂)_n donde n es 0 < n < 3

iv) (CH₂)_n donde n es 0 ≤ n < 4

v) C(O)(CH₂)_n donde n es 0 < n < 3

vi) C(R₄)=C(R₅)

vii) C≡C(R₅)

15 R₄ y R₅ cada uno independientemente son hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄;

X es CH o N;

V es O;

Q se selecciona entre:

20 i) un grupo alquilo¹, o

ii) un grupo arilo¹, o

iii) un grupo heteroarilo¹;

25 un grupo alquilo¹ se define como un grupo alquilo lineal, ramificado o cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos seleccionados entre halógeno, oxígeno y nitrógeno; trifluorometilo, carboxilo, ciano, nitro, formilo; CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' son un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, seleccionado entre un halógeno, oxígeno y nitrógeno; o un grupo cicloalquilo;

un grupo arilo¹ se define como fenilo o una variante sustituida del mismo que porta cualquier combinación,

30 en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes seleccionados entre

- halógeno;

- un grupo alquilo¹;

- un grupo arilo o heteroarilo;

- un grupo trifluorometilo, O-alquilo, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, NH-alquilo, N(alquilo)(alquilo) y amino;

- NRCO-R' o NR₂COO-R' o NRCONR'-R'' o NRSO₂-R' o NRSO₂NR'-R'' o CO-R o COO-R o CONR-R' o SO₂-R o SO₂NRR' en los que R, R' y R'' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo;

un grupo heteroarilo¹ se define como un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolinilo, que puede portar adicionalmente cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes seleccionados entre

- halógeno;

- un grupo alquilo¹;

- un grupo arilo o heteroarilo,

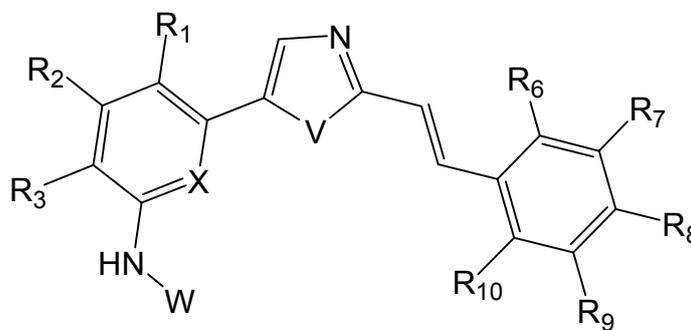
- un grupo trifluorometilo, O-alquilo, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, NH-alquilo, N(alquilo)(alquilo) y amino;

- NRCO-R' o NR₂COO-R' o NRCONR'-R'' o NRSO₂-R' o NRSO₂NR'-R'' o CO-R o COO-R o CONR-R' o SO₂-R o SO₂NRR' en los que R, R' y R'' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo;

R₁, R₂ y R₃ cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos seleccionados entre halógeno, oxígeno y nitrógeno; trifluorometilo, alquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)amino, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, y CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' corresponden a hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo;

W es arilo¹ o heteroarilo¹.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula II:

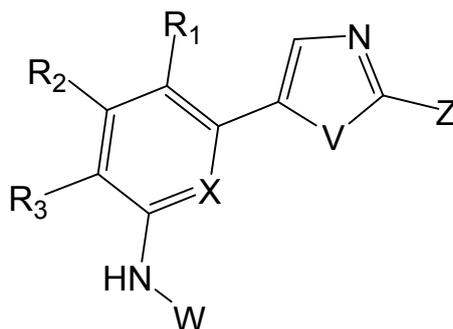


FÓRMULA II

En la que R₁, R₂, R₃, X, V y W tienen el significado descrito en la reivindicación 1, y

En la que R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos seleccionados entre halógeno, oxígeno y nitrógeno; trifluorometilo, alquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)amino, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, y CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula III:

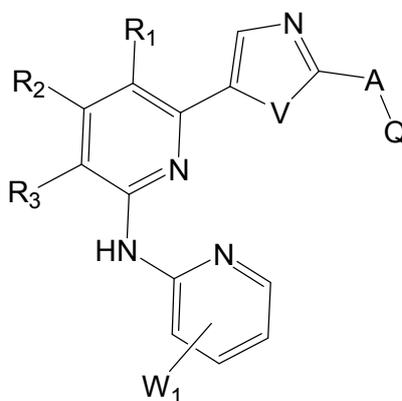


FÓRMULA III

En la que Z es arilo¹ o heteroarilo¹, mientras que R1, R2, R3, X, V, W, arilo¹ y heteroarilo¹ tienen el significado descrito en la reivindicación 1.

5

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula Ia:



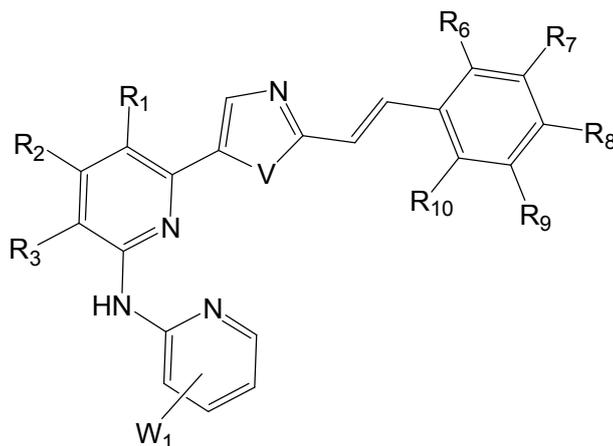
FÓRMULA Ia

En la que, A, Q, R1, R2, R3, y V son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y W1 se selecciona entre uno o más de los siguientes: hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos seleccionados entre halógeno, oxígeno y nitrógeno; trifluorometilo, alquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)amino, carboxilo, ciano, nitro, formilo, hidroxilo, CO-R, COO-R, CONR-R', SO₂-R, y SO₂NR-R' en los que R y R' cada uno independientemente se seleccionan entre hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

10

15

5. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la fórmula IIa a continuación:

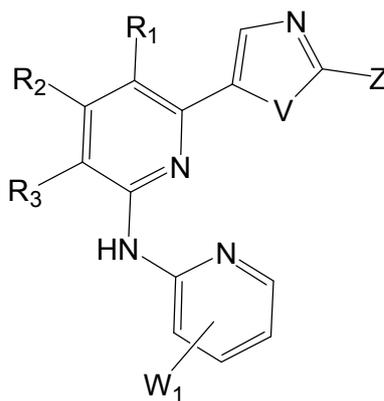


FÓRMULA IIa

En la que, R1, R2, R3, R6, R7, R8, R9 y R10, V y W1 tienen el significado descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

5

6. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la fórmula IIIa a continuación:



FÓRMULA IIIa

En la que, R1, R2, R3, V, W1 y Z tienen el significado descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es CH.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

15

- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-fenilsulfanil-oxazol-5-il)-fenil]-amina
- (3-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-fenil)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- (6-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-estiril-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- Piridin-2-il-[6-(2-estiril-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina

20

- (6-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-piridin-2-il-amina
- (6-{2-[2,6-Dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina

- (5-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piperazin-1-il)-(3-{5-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-fenil)-metanona
- 3-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-5-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-benzoniitrilo
- (4-Metil-piridin-2-il)-{3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-fenil}-amina
- 5 • 4-(2-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-vinil)-benzoniitrilo
- 4-(2-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-etil)-benzoniitrilo
- (4-metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- N-(2-Hidroxi-etil)-N-metil-3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-bencenosulfonamida
- Clorhidrato de (4-metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- 10 • Clorhidrato de (4-metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (5-cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- {6-[2-(1*H*-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-pirazin-2-il-amina
- {6-[2-(1*H*-indol-5-il)-oxazol-5-il]-5-metil-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- [6-(2-Cilohexilsulfanil-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 15 • 5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil) oxazol-2-amina
- *N*-(4-Metoxibencil)-5-[6-(4-metilpiridin-2-ilamino)piridin-2-il]oxazol-2-amina
- 4-{5-[6-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina
- (6-{2-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 20 • 1-(2-Metoxi-etil)-4-{5-[3-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-oxazol-5-il}-5-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzoniitrilo
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piridin-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-metil-piridin-2-il)-(3-{2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-5-il}-fenil)-amina
- 25 • {6-[2-(2-Metoxi-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1*H*-piridin-2-ona
- 3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1*H*-piridin-2-ona
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-feniletinil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- [6-(2-benzoxazol-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 30 • (4-Metil-piridin-2-il)-[6-{2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-{2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-(6-{2-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-amina
- {6-[2-(2-Metoxi-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-*o*-tolil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 35 • {6-[2-(2,6-Dimetil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 4-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-benzoniitrilo

- (4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (4-Metil-piperazin-1-il)-(3-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-fenil)-metanona
- {6-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 5 • [6-(2-Furan-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 4-{5-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- {5-Metil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 4-{5-[3-Metil-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- (4-Metil-piridin-2-il)-[5-metil-6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 10 • 1-(2-Metoxi-etil)-4-{5-[3-metil-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 4-{5-[3-Fluoro-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-metoxi-etil)-piperazin-2-ona
- 4-{5-[3-Fluoro-6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- (5-Fluoro-6-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- Amida del ácido 1-{5-[6-(piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperidin-4-carboxílico
- 15 • (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- {6-[2-(2-Metoxi-4-metil-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- {6-[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 5-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1H-piridin-2-ona
- 20 • 3-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-piridin-2-ona
- 5-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-piridin-2-ona
- [6-(2-Benzofuran-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-(6-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-amina
- {6-[2-(4-Metoxi-feniletinil)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 25 • 4-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-iletinil}-benzocitrilo
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-piperidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-morfolin-4-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 4-{5-[6-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 30 • (4-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiomorfolin-4-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- Amida del ácido 1-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperidin-4-carboxílico
- (4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(2-metoxietilamino)oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-{6-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-amino-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- 35 • 1-(2-Metoxi-etil)-4-{5-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- [6-(2-Ciclopentil-sulfanil-oxazol-5-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina

- (3-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- {6-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(3-metil-piridin-2-il)-amina
- (3-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 5 • (5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- {6-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(5-metil-piridin-2-il)-amina
- (5-Metil-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 4-{5-[6-(5-Metil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(5-metil-piridin-2-il)-amina
- 10 • (4-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Cloro-piridin-2-il)-{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (4-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-furan-2-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (5-Cloro-piridin-2-il)-{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- 15 • (5-Cloro-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 4-{5-[6-(5-Cloro-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- (5-Cloro-piridin-2-il)-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (5-Cloro-piridin-2-il)-{6-[2-(2-metoxietil)-metil-amino-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-(2-fenil-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 20 • (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
- (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[6-(2-pirrolidin-1-il-oxazol-5-il)-piridin-2-il]-amina
- 4-{5-[6-(4,6-Dimetil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 4-{5-[6-(4-Etil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 25 • 2-[6-[2-(3-Oxo-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il-amino]-isonicotinonitrilo
- 4-{5-[6-(5-Trifluorometil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 4-{5-[6-(5-Trifluorometil-piridin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- (6-[2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-amina
- (6-[2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-(4-metil-pirimidin-2-il)-amina
- 30 • 4-{5-[6-(Pirazin-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- 4-{5-[6-(4-Metil-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
- {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-(4-metil-tiazol-2-il)-amina
- (4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-estiril-oxazol-5-il)-fenil]-amina
- (3-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-5-il]-fenil)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- 35 • (4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-tiofen-3-il-oxazol-5-il)-fenil]-amina
- {3-[2-(2,4-Dimetoxi-fenil)-oxazol-5-il]-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina

- {3-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina
 - Amida del ácido 1-{5-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperidin-4-carboxílico
 - (4-Metil-piridin-2-il)-[3-(2-morfolin-4-il-oxazol-5-il)-fenil]-amina
 - (4-Metil-piridin-2-il)-(3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-oxazol-5-il}-fenil)-amina
 - 5 • [3-(2-Bencilamino-oxazol-5-il)-fenil]-(4-metil-piridin-2-il)-amina
 - 4-{5-[3-(4-Metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
 - {3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-fenil}-(4-metil-pirimidin-2-il)-amina
 - (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-{3-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-fenil}-amina
 - 3-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-5-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-benzocitrilo
 - 10 • 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzocitrilo
 - 4-{5-[3-(4-Metil-piridin-2-ilamino)-5-trifluorometoxi-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
 - {3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxi-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina
 - 4-{5-[4-Metil-3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
 - {5-[2-(1H-Indol-5-il)-oxazol-5-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piridin-2-il)-amina
 - 15 • 4-[5-(6-m-Tolilamino-piridin-2-il)-oxazol-2-il]-piperazin-2-ona
 - {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-m-tolilamina
 - (6-{2-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-m-tolilamina
 - (3,5-Dimetil-fenil)-{6-[2-(1H-indol-5-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
 - 4-{5-[6-(4-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-oxazol-2-il}-piperazin-2-ona
 - 20 • (4-Cloro-fenil)-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-amina
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 A 8.
- 25 10. Una composición cosmética para administración tópica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.
- 30 12. Un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas, trastorno mieloproliferativo, otros trastornos proliferativos, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y/o enfermedades neurológicas.
- 35 13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las neoplasias hematológicas son leucemias mieloides agudas (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemia linfoblástica aguda (LLA), y/o leucemia mieloide crónica (LMC).
14. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno proliferativo es cáncer.

- 5 15. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los trastornos autoinmunitarios son esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis y poliartritis reumatoide, esclerodermia local y sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmunitaria, dermatitis atópica y/o glomerulonefritis proliferativa.
- 10 16. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las enfermedades alérgicas son asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema polimorfo, venulitis necrosante cutánea e inflamación cutánea por picadura de insecto y/o infestación por parásitos hematófagos.
- 15 17. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las enfermedades neurológicas son enfermedad de Huntington, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de una enfermedad que mejora inhibiendo una proteína quinasa.
- 20 19. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la proteína quinasa es Flt-3 o syk.
20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y otro agente con dianas moleculares específicas.
- 25 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicaciones 20, para uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas, trastorno mieloproliferativo, otros trastornos proliferativos, trastornos autoinmunitarios y trastornos cutáneos.