

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 831**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/10** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/10** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2012 E 12741307 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2736904**

54 Título: **Derivados de oxazol y tiazol como inhibidores selectivos de la proteína quinasa (C-kit)**

30 Prioridad:

**27.07.2011 US 201161512165 P**

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

**10.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 573 831 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

**Derivados de oxazol y tiazol como inhibidores selectivos de la proteína quinasa (C-kit)**

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que modulan selectivamente, regulan y/o inhiben la transducción de señales mediada por ciertas proteínas quinasas nativas y/o mutantes implicadas en una variedad de enfermedades humanas y animales, tales como trastornos proliferativos celulares, metabólicos, alérgicos, y degenerativos. Más concretamente, estos compuestos son inhibidores de c-kit nativa y/o mutante potentes y selectivos.

10 **Antecedentes de la invención**

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

20 Hasta la fecha, existen más de 500 Proteínas quinasas conocidas. Se incluyen 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, Efa1, Efa2, Efb2, Efb4, Erk2, Fak, Fes, Fer, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-3, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 $\alpha$ , Gsk3 $\beta$ , 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 $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , PDPK1, PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$ , PI3K $\delta$ , Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, 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.

25 Las respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por proteínas quinasas producen una variedad de enfermedades. Estas incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas.

30 Las tirosina quinasas son proteínas de tipo receptor o de tipo no receptor, que transfieren el fosfato terminal del ATP a residuos de tirosina de las proteínas activando o inactivando de ese modo las vías de transducción de señales. Se sabe que estas proteínas están implicadas en muchos mecanismos celulares, que en caso de interrupción, conducen a trastornos tales como proliferación y migración celular anormales, así como la inflamación.

35 Hasta la fecha, existen aproximadamente 58 tirosina quinasas receptoras conocidas. Se incluyen los receptores de VEGF bien conocidos (Kim et al., Nature 362, págs. 841-844, 1993), los receptores de PDGF, c-kit, Flt-3 y la familia FLK. Estos receptores pueden transmitir señales a otras tirosina quinasas incluyendo Src, Raf, Frk, Btk, Csk, Abl, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, etc.

40 Entre los receptores de tirosina quinasa, c-kit tiene especial interés. De hecho, c-kit es un receptor clave que activa los mastocitos, que se ha demostrado que están implicados directa o indirectamente en numerosas patologías para las que el Solicitante presentó los documentos 03/004007, WO 03/004006, WO 03/003006, WO 03/003004, WO 03/002114, WO 03/002109, WO 03/002108, WO 03/002107, WO 03/002106, WO 03/002105, WO 03/039550, WO 03/035050, WO 03/035049, US 60/359,652, US 60/359651 y US 60/449861, WO 04/080462, WO 05/039586, WO 06/135721, WO 06/106437, WO 07/089069, WO 07/124369, WO 07/065939, WO 08/137794, WO 08/063888, WO 08/011080, WO 09/109071, WO 10/096395.

45 Se encontró que los mastocitos presentes en tejidos de pacientes están implicados en o contribuyen a la génesis de enfermedades tales como las enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD)), enfermedades alérgicas, pérdida ósea, cánceres tales como tumores sólidos, leucemia y GIST, angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias, cistitis intersticial, mastocitosis, enfermedades de injerto contra anfitrión, enfermedades infecciosas, trastornos metabólicos, fibrosis, diabetes y enfermedades del sistema nervioso central. En estas enfermedades, se ha demostrado que los mastocitos participan en la destrucción de los tejidos mediante la liberación de un cóctel de diferentes proteasas y mediadores como histamina, proteasas neutras, mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y diversas citocinas (IL -1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b, MIP-2 e IFN- $\gamma$ ).

50 El receptor c-kit también puede ser activado constitutivamente por mutaciones que conducen a la proliferación celular anormal y al desarrollo de enfermedades tales como mastocitosis (mutación D816V) y diversos cánceres como el GIST (c-kit $\delta$ 27, una delección yuxtamembrana).

De 60 a 70% de pacientes que presentan LMA tienen blastos que expresan c-kit, el receptor para el factor de células

madre (FCM) (Broudy, 1997). El FCM promueve el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas, y actúa como un factor de supervivencia para los blastos de la LMA. En algunos casos (1 a 2%) de LMA, se ha descrito una mutación en un residuo conservado del dominio quinasa (Kit816) que da como resultado la activación constitutiva de c-kit (Beghini et al., 2000; Longley et al., 2001). Esta ganancia de mutación de la función (sustitución de Asp por Val/Tyr) se ha identificado en líneas celulares de leucemia de mastocitos y en muestras derivadas de pacientes con mastocitosis (Longley et al., 1996). Los resultados preliminares muestran que esta mutación se expresa en la mayoría de los casos de mastocitosis sistémica ([~ 60%], P Dubreuil, AFIRMM, estudio en curso en aproximadamente 300 pacientes).

## 10 **Objetivo de la invención**

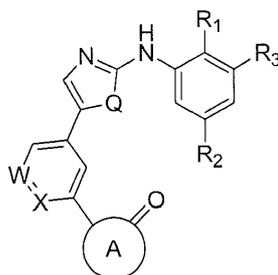
Por consiguiente, el objetivo principal subyacente de la presente invención es encontrar compuestos potentes y selectivos capaces de inhibir proteína quinasa de tipo salvaje y/o mutada, en particular tirosina quinasa de tipo salvaje y/o mutada, y más particularmente c-kit de tipo salvaje y/o mutada.

En relación con la presente invención, los autores de la presente invención han descubierto que los compuestos de fórmula I son inhibidores potentes y selectivos de ciertas proteínas quinasa tales como c-kit de tipo salvaje y/o mutada. Estos compuestos son buenos candidatos para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, cánceres y mastocitosis.

## 20 **Descripción de la invención**

Los compuestos de la presente invención se escrutaron para determinar su capacidad para inhibir una proteína quinasa y, en particular, una tirosina quinasa, y más particularmente c-Kit y/o c-Kit mutante (especialmente c-Kit D816V).

En una primera realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, que pueden representar formas de base libre de las sustancias o sus sales farmacéuticamente aceptables:



I

En donde

A es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo tioalquilo o un grupo alcoxi;

R<sub>2</sub> es halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo arilo, un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente azufre, oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o haloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi, un grupo tioalquilo o un grupo haloalcoxi; así como un grupo -COOR, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR', -SO<sub>2</sub>NRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), ciano, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi; así como un grupo CF<sub>3</sub>, NRR', -NR-CO-R', -CONRR', -SO<sub>2</sub>NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente azufre, oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;

Q es O o S;

W es N o CR<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo tialquilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente azufre, oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi, un grupo solubilizante, un heterociclo, un grupo -CO-NRR', -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', -NR-CO-R' o -NR-SO<sub>2</sub>R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o grupo heterocíclico;

X es N o CR<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi, un grupo -CO-OR, -CO-NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente azufre, oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico,

en donde el grupo solubilizante se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, N-(alquil C1-C6)alquimpiperidinilo, 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-cicloalquil(C3-C6)piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil(C1-C6)pirrolidinilo, diazepinilo, N-alquil(C1-C6)azepinilo, homopiperazinilo, N-metilhomopiperazinilo N-etilhomopiperazinilo, e imidazolilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>2</sub> es halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo arilo, un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente azufre, oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o haloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi, un grupo tialquilo o un grupo haloalcoxi; así como un grupo -NRR', -NR-CO-R', -CONRR', -SO<sub>2</sub>NRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante.

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos utilizados en este documento se definen de la siguiente manera.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo solubilizante.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" significa un radical monocíclico o policíclico aromático que comprende átomos de carbono y de hidrógeno. Los ejemplos de los grupos arilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, tolilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno y naftilo, así como radicales carbocíclicos benzofusionados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los grupos arilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo solubilizante.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo definido más arriba que está anclado a otro radical por medio de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcoxi incluyen metoxi, isopropoxi, etoxi, terc-butoxi, y similares. Los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos alcoxi incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo solubilizante.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "tialquilo" se refiere a un grupo alquilo definido más arriba que está unido a otro radical mediante un átomo de azufre. Los grupos tialquilo pueden estar opcionalmente sustituidos

con uno o más sustituyentes. Los grupos tioalquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo solubilizante.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término "heterociclo" se refiere colectivamente a grupos heterocicloalquilo y grupos heteroarilo.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y que tiene de 2 a 11 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, pero no es aromático. Los ejemplos de los grupos heterocicloalquilo incluyen (pero no se limitan a): piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiraniilo, oxetanilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiopiraniilo sulfona, tetrahidrotiopiraniilsulfóxido, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfóxido, tiomorfolinilosulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranil-2-ona, tetrahidrotienilo, y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Típicamente, los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 3 a 7 miembros preferidos son los que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos normales en la técnica, por ejemplo, el hidrógeno en un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Además, el punto de anclaje de un anillo heterocíclico a otro grupo puede estar en un átomo de carbono o un heteroátomo de un anillo heterocíclico. Solamente se contemplan en esta definición los isómeros estables de tales grupos heterocíclicos sustituidos.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo" o términos similares significan un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros del anillo que son átomos de carbono y uno o más miembros del anillo que son heteroátomos (tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Típicamente, un grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 5 miembros del anillo que son heteroátomos y de 1 a aproximadamente 14 miembros del anillo que son átomos de carbono. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furaniilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indoliziniilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, y benzo(b)tienilo. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos normales en la técnica, por ejemplo, el hidrógeno en el nitrógeno puede estar sustituido con un grupo terc-butoxicarbonilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Además, los miembros del anillo que son heteroátomos de nitrógeno o de azufre pueden estar oxidados. En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona entre anillos de heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. El punto de anclaje de un anillo heteroaromático o heteroarilo a otro grupo puede estar en un átomo de carbono o un heteroátomo de los anillos heteroaromáticos o de heteroarilo.

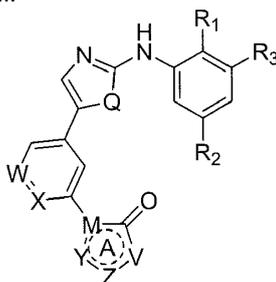
40 Según se utiliza en la presente memoria, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo definido más arriba en el que uno o más (incluyendo todos) los radicales hidrógeno se remplazan por un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona independientemente entre -F, -Cl, - Br y -I. El término "halometilo" significa un grupo metilo en el que de uno a tres radicales hidrógeno han sido remplazados por un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares. Los grupos haloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos haloalquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo solubilizante.

50 Según se utiliza en la presente memoria, el término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi definido más arriba en el que uno o más (incluyendo todos) los radicales hidrógeno se remplazan por un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona independientemente entre -F, -Cl, - Br y -I. Los grupos haloalcoxi representativos incluyen trifluorometoxi, bromometoxi, 1,2-dicloroetoxi, 4-yodobutoxi, 2-fluoropentoxi, y similares. Los grupos haloalcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos haloalcoxi incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo solubilizante.

55 Según se utiliza en la presente memoria, el término "sustituyente" o "sustituido" significa que un radical de hidrógeno de un compuesto o grupo se reemplaza por cualquier grupo deseado que es sustancialmente estable a las condiciones de reacción en una forma no protegida o cuando se protege utilizando un grupo protector. Los ejemplos de los sustituyentes preferidos son los encontrados en los compuestos ilustrativos y realizaciones descritos en la presente memoria, así como halógeno; alquilo definido más arriba; hidroxilo; alcoxi definido más arriba; nitro; tiol; tioalquilo definido más arriba; ciano; haloalquilo definido más arriba; haloalcoxi definido más arriba; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo) o un grupo solubilizante.

Según se utiliza en la presente memoria, el término grupo "solubilizante" significa un grupo que se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidinilo, en particular, N-metil piperidinilo y N-etil piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinopiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo, en particular N-metilpiperazinilo y N-etil piperazinilo, N-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo, en particular N-ciclohexilpiperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)pirrolidinilo, en particular, N-metilpirrolidinilo y N-etilpirrolidinilo, diazepinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)azepinilo, en particular, N-metilazepinilo y N-etilazepinilo, homopiperazinilo, N-metilhomopiperazinilo, N-etilhomopiperazinilo, imidazolilo, y similares.

Entre los compuestos de fórmula I en los que el anillo A se ha representado anteriormente, la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula II:



II

En donde:

- 15 el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi;  
 R<sub>2</sub> es halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo arilo, un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi; así como un grupo -COOR, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;
- 20 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), ciano, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi; así como un grupo CF<sub>3</sub>, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;
- 25 Q es O o S;  
 W es N o CR<sub>4</sub>;
- 35 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi, un grupo solubilizante, un heterociclo, un grupo -CO-NRR', SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', -NR-CO-R' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o grupo heterocíclico;
- 40 X es N o CR<sub>5</sub>;
- 45 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi, un grupo -CO-OR, -CO-NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;
- 50 M es C o N;  
 V es CH<sub>2</sub>, CR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>;  
 R<sub>7</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;  
 Y es N, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

Z es N, NR<sub>8</sub>, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi;

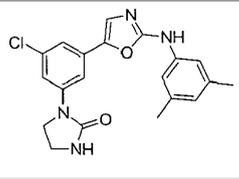
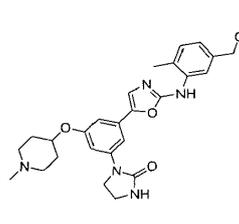
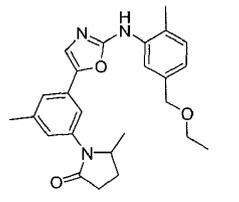
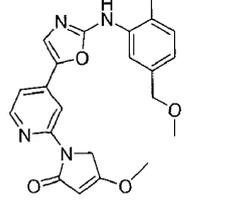
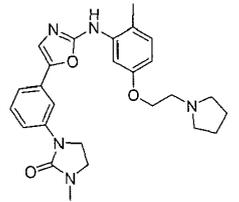
R<sub>9</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.

- 5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>2</sub> es halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo arilo, un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi; así como un grupo -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante.

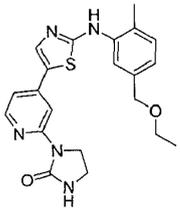
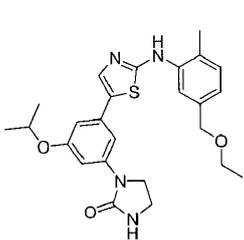
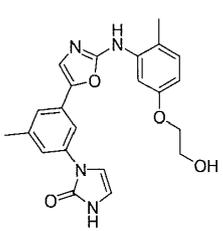
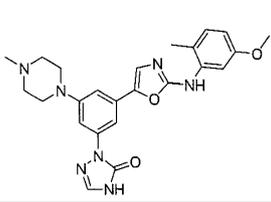
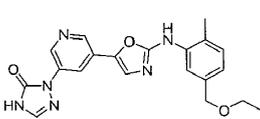
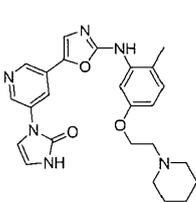
15

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula anterior se representan en la tabla 1 a continuación:

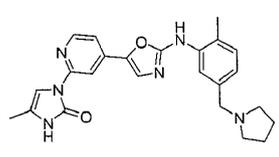
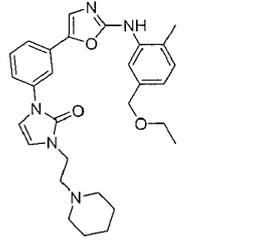
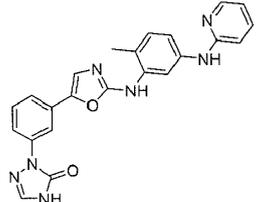
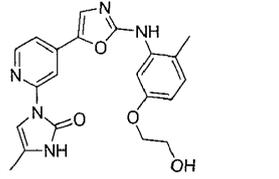
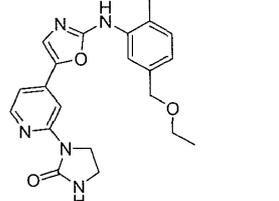
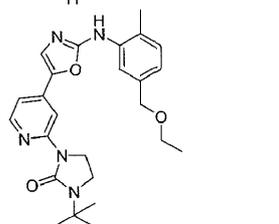
Tabla 1

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
001		1-[3-Cloro-5-[2-(3,5-dimetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil]-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,26 (s ancho, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,60 - 7,53 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,16 (m, 4H), 6,61 (s ancho, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), (APCI+) m/z 383 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,76 min (método 2)
002		1-[3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,26 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,41 (s, 3H), 3,96 - 3,76 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) m/z 506 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,36 min (método 2)
003		1-[3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-metil-fenil]-5-metil-pirrolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (dq, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 2,69 - 2,43 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,27 - 1,16 (m, 6H), (APCI+) m/z 421 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,13 min (método 2)
004		4-Metoxi-1-[4-[2-((5-metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,63 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), (APCI+) m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,13 mins (método 2)
005		1-Metil-3-(3-[2-[2-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil)-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 4,1, 1,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 9,0, 6,8 Hz, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 5H), 2,87 - 2,77 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 3H), (ES+) m/z 463 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,20 min (método 2)

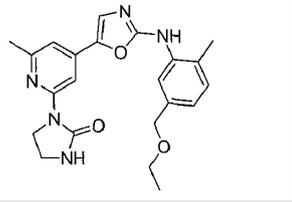
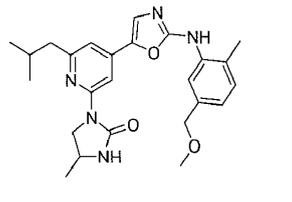
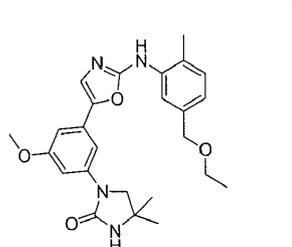
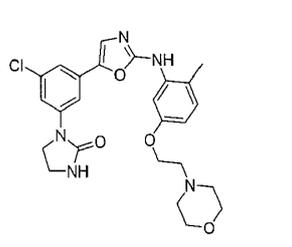
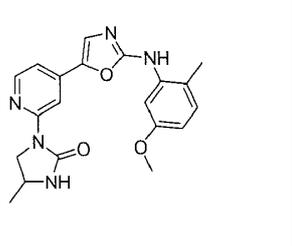
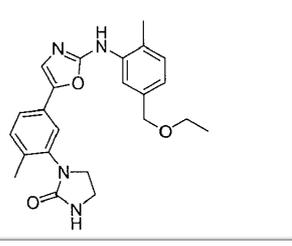
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
006		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,64 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,47 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 410 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,69 min (método 2)
007		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-tiazol-5-il]-isopropoxi-fenil]-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,37 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 3,47 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 467 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,64 min (método 2)
008		1-(3-[2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s ancho, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s ancho, 1H), 6,70 - 6,48 (m, 2H), 4,87 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,85 min (método 2)
009		2-[3-[2-(5-Metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,07 (s ancho, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 462 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,96 min (método 2)
010		2-{5-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-3-il]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,50 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 13,9, 6,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 393 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,53 min (método 2)
011		1-(5-{2-[2-Metil-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-3-il}-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,83 (s ancho, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 4H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 - 1,80 (m, 6H), (APCI+) <i>m/z</i> 461 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 0,43 min (método 2)

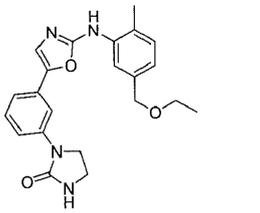
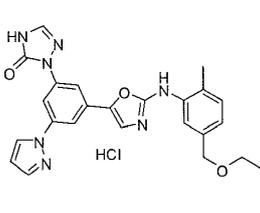
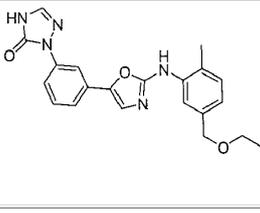
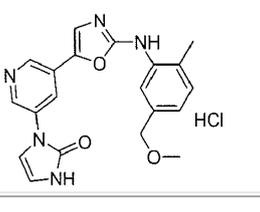
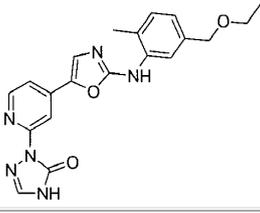
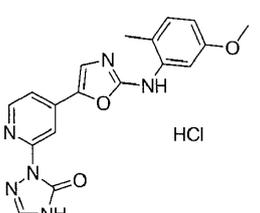
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
012		4-Metil-1-{4-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s ancho, 1H), 10,52 (s ancho, 1H), 9,95 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 3,47 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 2,91 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,09 - 1,78 (m, 7H), (APCI+) <i>m/z</i> 431 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 0,55 min (método 2)
013		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,06 (s ancho, 1H), 7,91 (s ancho, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s ancho, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,57 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,83 - 2,74 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 4H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 502 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,58 min (método 2)
014		2-(3-{2-[2-Metil-5-(piridin-2-ilamino)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-2,4-dihidro-1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,30 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 6,3, 5,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 426 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,11 min (método 2)
015		1-(4-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-4-metil-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,46 (s ancho, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,53 (s ancho, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 408 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,89 min (método 2)
016		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), (ES+) <i>m/z</i> 394 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,35 min (método 2)
017		1-terc-Butil-3-{4-[2-((5-etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,85 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,48 (dt, <i>J</i> = 14,0, 5,4 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,14 (dd, <i>J</i> = 12,3, 5,3 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 450 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,28 min (método 2)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
018		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il]-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,55 (s ancho, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,36 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 408 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,69 min (método 2)
019		1-{6-Isobutil-4-[2-((5-metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,54 (s ancho, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,89 - 3,72 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 10,6, 6,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (APCI+) <i>m/z</i> 450 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,17 min (método 2)
020		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,26 (s ancho, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 451 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,49 min (método 2)
021		1-(3-Cloro-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,33 (s ancho, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 498 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,43 min (método 2)
022		1-{4-[2-(5-Metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,58 (s ancho, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 380 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,76 min (método 2)
023		1-{5-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-2-metil-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,92 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,82 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 4H), 2,31 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (AES+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,54 min (método 2)

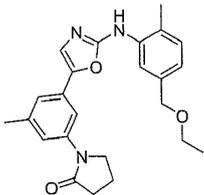
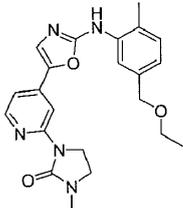
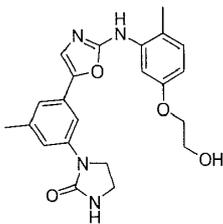
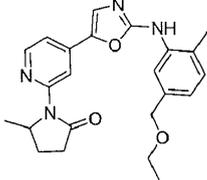
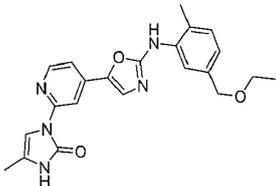
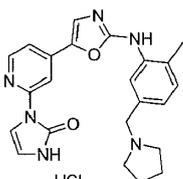
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
024		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 17,6, 7,7 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, J = 5,3 Hz, 2H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ES+) m/z 393 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,76 min (método 2)
025		Hidrocloruro de 2-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-pirazol-1-il-fenil}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,16 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 - 6,50 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) m/z 458 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,44 min (método 2)
026		2-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,11 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,15 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,56 min (método 2)
027		Hidrocloruro de 1-{5-[2-((5-Metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-3-il}-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,64 (s ancho, 1H), 9,82 (s ancho, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s ancho, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), (APCI+) m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,25 min (método 2)
028		2-{4-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,67 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) m/z 393 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,49 min (método 2)
029		Hidrocloruro de 2-{4-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,40 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) m/z 365 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,82 min (método 2)

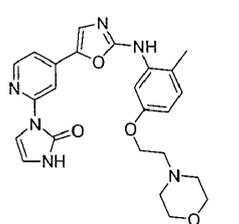
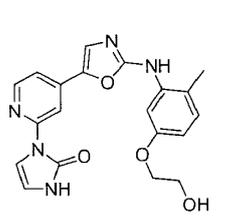
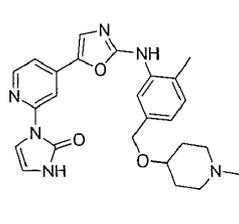
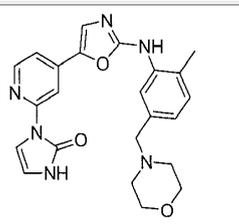
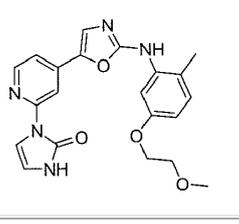
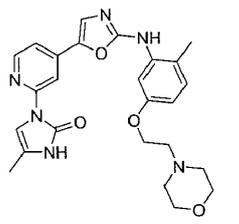
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
030		Hidrocloruro de 2-(4-{2-[5-(2-metoxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4]triazol-3-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,43 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J=4,5 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) m/z 409 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,52 min (método 2)
031		1-{3-[2-(5-Metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,25 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), (ES+) m/z 380 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,28 min (método 2)
032		Hidrocloruro de 1-{4-[2-(5-(etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,63 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,99 min (método 2)
033		1-{4-[2-(5-Metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), (ES+) m/z 366 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,36 min (método 2)
034		1-{4-[2-((5-Hidroximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), (ES+) m/z 366 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,91 min (método 2)
035		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,62 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (dt, J = 15,5, 7,7 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) m/z 393 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,29 min (método 2)

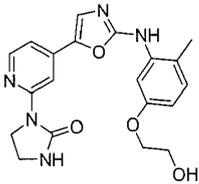
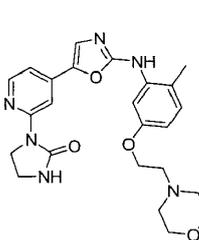
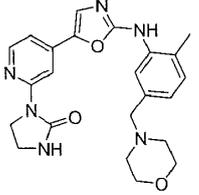
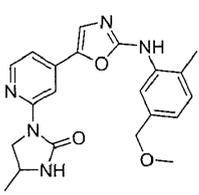
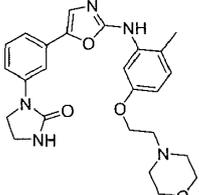
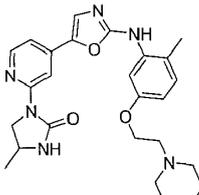
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
036		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-pirrolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,85 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 10,2, 5,9 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), (ES+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,52 min (método 2)
037		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-3-metilimidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 5,5, 4,0 Hz, 2H), 4,40 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 3,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), (ES+) <i>m/z</i> 409 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,58 min (método 2)
038		1-(3-[2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,23 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,86 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,71 (dd, <i>J</i> = 10,2, 5,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,30 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 409 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,91 min (método 2)
039		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-5-metil-pirrolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,81 (ddq, <i>J</i> = 12,0, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,81 - 2,41 (m, 2H), 2,26 (s, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H), (ES+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,05 min (método 2)
040		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-4-metil-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,63 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,99 min (método 2)
041	 HCl	1-{4-[2-(2-Metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,83 (s ancho, 1H), 10,53 (s ancho, 1H), 9,91 (s ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 - 7,20 (m, 4H), 6,65 (s ancho, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,46 - 3,30 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02 - 1,82 (m, 4H), (APCI+) <i>m/z</i> 417 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 0,41 min (método 2)

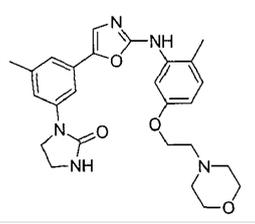
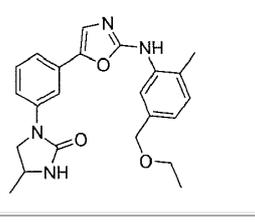
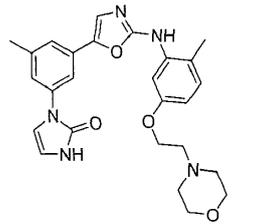
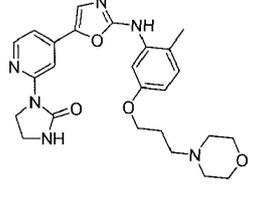
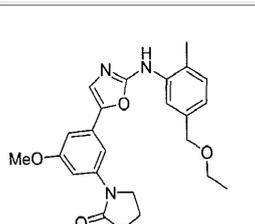
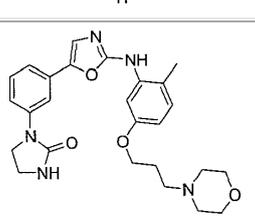
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
042		1-(4-{2-[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s ancho, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (s ancho, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (s ancho, 1H), 4,22 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 4H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 463 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 0,52 min (método 2)
043		1-(4-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,91 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 394 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,45 min (método 2)
044		1-(4-{2-[2-Metil-5-(1-metilpiperidin-4-iloximetil)-fenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,48 (s ancho, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 5H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), (APCI+) <i>m/z</i> 461 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,27 min (método 2)
045		1-(4-{2-[2-Metil-5-morfolin-4-ilmetil-fenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,49 (s ancho, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,57 - 2,49 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 433 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,21 min (método 2)
046		1-(4-{2-[5-(2-Metoxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (s ancho, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 408 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,01 min (método 2)
047		4-Metil-1-(4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (s ancho, 1H), 9,63 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 4H), 2,68 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 477 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,28 min (método 2)

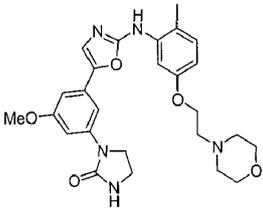
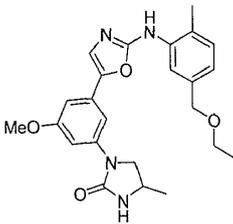
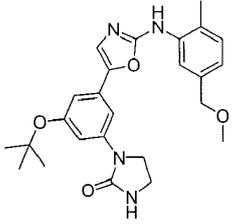
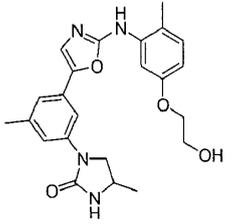
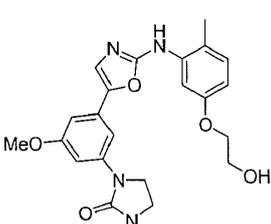
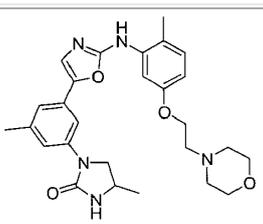
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
048		1-(4-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,54 (s ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,83 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,42 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 396 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,44 min (método 2)
049		1-(4-{2-[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,57 (s ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s ancho, 1H), 7,27 (s ancho, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,93 (m, 4H), 3,63 - 3,54 (m, 4H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,69 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 465 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,05 min (método 2)
050		1-(4-{2-[2-Metil-5-morfolin-4-ilmetil-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,57 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s ancho, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,01 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 3,60 - 3,52 (s, 4H), 3,46 - 3,37 (m, 4H), 2,40 - 2,32 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 435 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,00 min (método 2)
051		1-(4-{2-((5-Metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-4-metilimidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,59 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,53 (dd, <i>J</i> = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 394 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,69 min (método 2)
052		1-(3-{2-[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,26 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (s ancho, 1H), 6,55 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 4H), 3,42 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,68 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 464 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,27 min (método 2)
053		4-Metil-1-(4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,56 (s ancho, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 10,5, 8,7 Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 5H), 2,69 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 479 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,13 min (método 2)

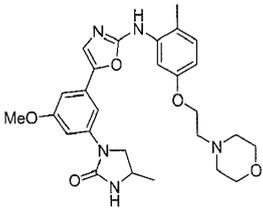
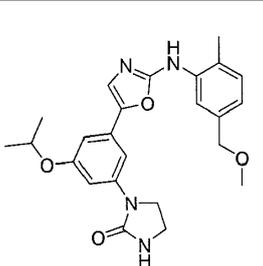
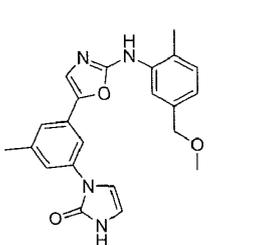
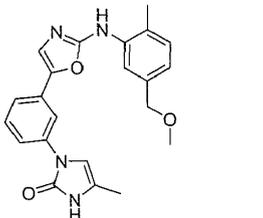
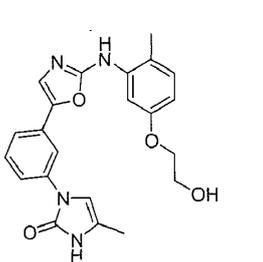
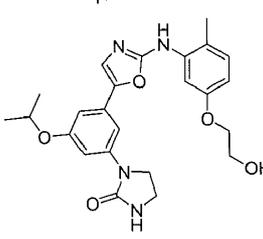
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
054		1-(3-Metil-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,23 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 6,0, 4,6 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 4H), 3,41 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 478 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,33 min (método 2)
055		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s ancho, 1H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,08 min (método 2)
056		1-(3-Metil-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,36 (s ancho, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 2H), 6,52 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 4H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,88 - 2,743 (s, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 476 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,17 min (método 2)
057		1-(4-{2-[2-Metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,57 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,20 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,93 (m, 4H), 3,60 - 3,54 (m, 4H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), (APCI+) <i>m/z</i> 479 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,95 min (método 2)
058		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,87 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,43, (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,03 min (método 2)
059		1-(3-{2-[2-Metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (s ancho, 1H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 4H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,88-2,60 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), (APCI+) <i>m/z</i> 478 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,16 min (método 2)

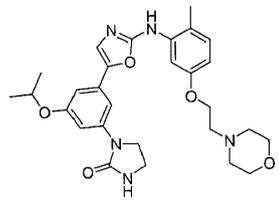
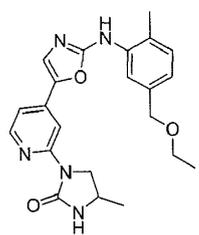
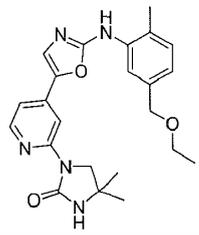
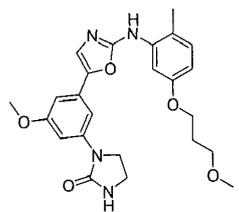
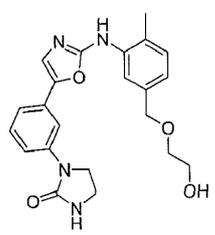
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
060		1-(3-Metoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,26 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 494 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,35 min (método 2)
061		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00 (dd, J = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 4H), 3,45 (dt, J = 7,1, 4,9 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 - 1,06 (m, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 437(M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,43 min (método 2)
062		1-{3-terc-Butoxi-5-[2-((5-metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,43 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), (APCI+) <i>m/z</i> 451 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,98 min (método 2)
063		1-(3-[2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil)-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,64 (s ancho, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 3H), 4,00 - 3,88 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 422 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,05 min (método 2)
064		1-(3-[2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,26 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,96-3,82 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 10,3, 5,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 425 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,58 min (método 2)
065		4-Metil-1-(3-metil-5-[2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,24 (s ancho, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,112 - 7,03 (m, 2H), 6,56 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,92 (m, 3H), 3,91 - 3,76 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 4H), 3,42 (dd, J = 9,0, 6,2 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,50 - 2,43 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 492 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,46 min (método 2)

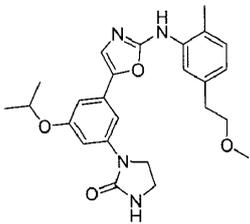
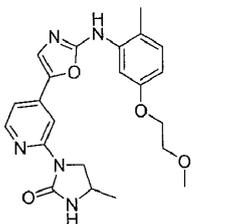
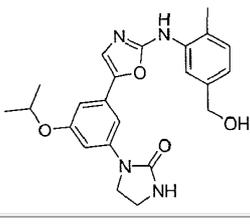
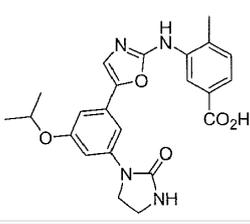
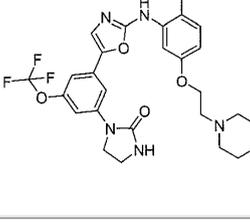
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
066		1-(3-Metoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,25 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,52 (m, 4H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 508 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,61 min (método 2)
067		1-{3-Isopropoxi-5-[2-((5-metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H), (APCI+) <i>m/z</i> 437 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,79 min (método 2)
068		1-{3-[2-((5-Metoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s ancho, 1H), 9,31 (s ancho, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,64 - 6,59 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 391 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,46 min (método 2)
069		1-{3-[2-((5-Metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-4-metil-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,34 (s ancho, 1H), 9,34 (s ancho, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 - 7,34 (m, 4H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 391 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,17 min (método 2)
070		1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-4-metil-1,3-dihidroimidazol-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s ancho, 1H), 9,30 (s ancho, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 4H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (s ancho, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,87 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,85 min (método 2)
071		1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,23 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,55 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,85 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,91 3,82 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H), (APCI+) <i>m/z</i> 453 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,12 min (método 2)

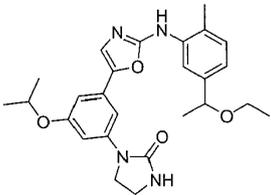
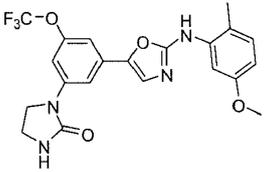
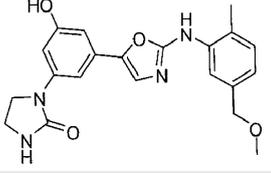
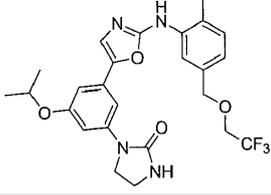
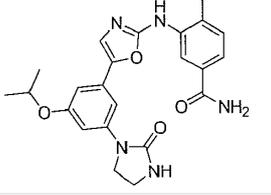
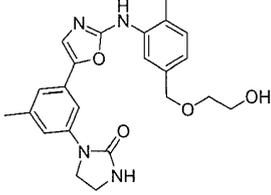
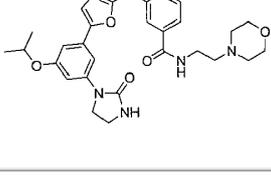
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
072		1-(3-Isopropoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,35 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,79 - 3,64 (m, 4H), 3,52 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 6H), (APCI+) <i>m/z</i> 522 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,46 min (método 2)
073		1-[4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-4-metilimidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,59 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,13 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 408 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,85 min (método 2)
Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
074		1-[4-[2-((5-Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il]-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,59 (s ancho, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 422 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,98 min (método 2)
075		1-(3-Metoxi-5-{2-[5-(3-metoxi-propoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,25 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,36 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), (APCI+) <i>m/z</i> 453 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,38 min (método 2)
076		1-(3-{2-[(5-(2-Hidroxietoximetil))-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,30 (s ancho, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), (APCI+) <i>m/z</i> 409 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,80 min (método 2)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
077		1-(3-Isopropoxi-5-{2-[5-(2-metoxi-etil)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,72 - 4,57 (m, 1H), 3,98 - 3,74 (m, 2H), 3,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z451 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,94 min (método 1)
078		1-(4-{2-[5-(2-Metoxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il}-piridin-2-il)-4-metil-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,56 (s ancho, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H), (APCI+) m/z 424 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,76 min (método 2)
079		1-{3-[2-(5-Hidroximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 423 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,82 min (método 2)
Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
080		Ácido 3-{5-[3-isopropoxi-5-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-benzoico	(300 MHz, DMSO) δ 9,58 (s ancho, 1H), 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s ancho, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 437 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 5,01 min (método 2)
081		1-(3-(2-(2-Metil-5-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 5,5, 3,8 Hz, 4H), 3,43 (dd, J = 15,9, 8,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), (ESI+) m/z 548,2 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,43 min (método 2)

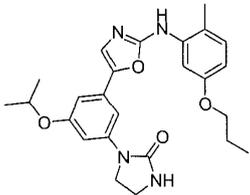
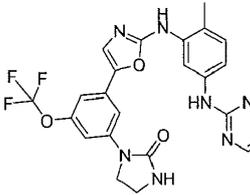
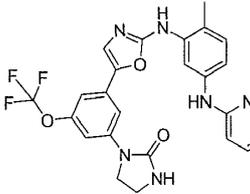
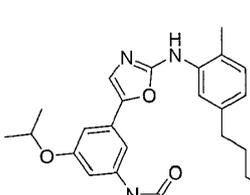
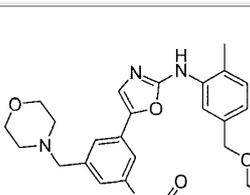
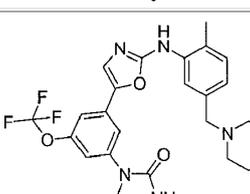
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
082		1-(3-{2-[5-(1-Etoxi-etil)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,37 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 465 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,58 min (método 2)
083		1-(3-(2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,36 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), (ESI+) m/z 449 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,55 min (método 2)
084		1-(3-hidroxi-5-(2-(5-(metoximetil)-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,51 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), (ESI+) m/z 395 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,76 min (método 2)
085		1-(3-Isopropoxi-5-{2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,08 (q, J = 9,4 Hz, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 505 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,63 min (método 2)
086		3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metilbenzamida	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 436 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,84 min (método 2)
087		1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoximetil)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 4,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 2,31 (s, J = 6,5 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), (ESI+) m/z 423,2 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,72 min (método 2)
088		3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	(300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,40 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,13 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 4H), 3,45-3,30 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 549 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,32 min (método 2)

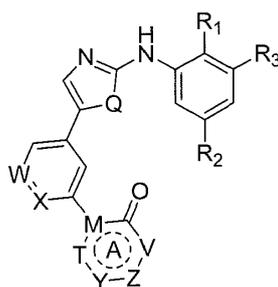
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
089		3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-benzamida	(300 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,14 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,51 - 3,35 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 494 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,99 min (método 2)
090		3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-N-isopropil-4-metil-benzamida	(300 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,18 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 6H), (ESI+) m/z 478 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,16 min (método 2)
091		3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4,N,N-trimetil-benzamida	(300 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 464 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,02 min (método 2)
092		1-(3-(2-(5-(etoximetil)-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 3,52 - 3,37 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 477,2 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,65 min (método 2)
093		1-(3-Isopropoxi-5-{2-[2-metil-5-(piridin-2-ilamino)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 484 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,55 min (método 2)
094		1-(3-Cloro-5-[2-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil)-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, J=1,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 427,2 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,50 min (método 2)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup> /LCMS
095		1-(3-Isopropoxi-5-[2-(2-metil-5-propoxi-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil)-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 7,59 (d, (d J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,95 - 3,78 (m, 4H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), (ESI+) m/z 451 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,76 min (método 2)
096		1-(3-{2-[2-Metil-5-(pirimidin-2-ilamino)-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxifenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), (ESI+) m/z 512 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,32 min (método 2)
097		1-(3-{2-[2-Metil-5-(piridin-2-ilamino)-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxifenil}-imidazolidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,88 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), (ESI+) m/z 511 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,64 min (método 2)
098		1-(3-[2-(5-Butil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil)-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 3H), 6,84 - 6,72 (m, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 3,85 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,56 2,51 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,36 - 1,28 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), (ESI+) m/z 449,3 (M+H)+ Tiempo de retención = 4,00 min (método 2)
099		1-(3-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,44 (dd, J = 18,4, 7,7 Hz, 5H), 2,38 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 3H), (ESI+) m/z 492,3 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,29 min (método 2)
100		1-(3-[2-(2-Metil-5-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxifenil)-imidazolidin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), (ESI+) m/z 518,3 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,44 min (método 2)

Entre los compuestos de fórmula I en los que el anillo A se ha representado anteriormente, la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula III:



III

En donde:

- 5 el anillo A es un anillo heterocíclico de seis miembros;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi;  
 R<sub>2</sub> es halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo arilo, un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi; así como un grupo -COOR, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, grupo arilo, grupo heteroarilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;
- 10 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), ciano, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi; así como un grupo CF<sub>3</sub>, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;
- 15 Q es O o S;  
 W es N o CR<sub>4</sub>;
- 25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi, un grupo solubilizante, un heterociclo, un grupo -CO-NRR', SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', NR-CO-R' o NR-SO<sub>2</sub>R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;
- 30 X es N o CR<sub>5</sub>;
- 35 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi, un grupo -CO-OR, -CO-NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;
- 40 M es C o N;  
 V es N, CH<sub>2</sub>, CR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>;
- 45 R<sub>7</sub> es hidrógeno, ciano o un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;
- Y es N, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- Z es N, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- T es N, C = O, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- R<sub>8</sub> es hidrógeno, un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi;
- R<sub>9</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.
- 50 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula III o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>2</sub> es halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br o I), un grupo arilo, un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de

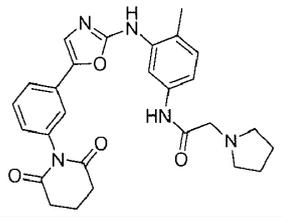
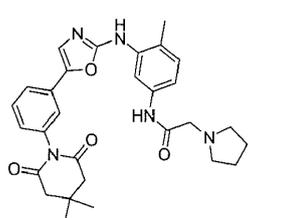
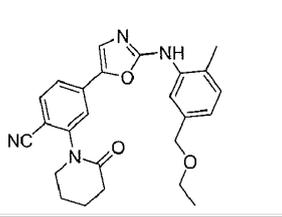
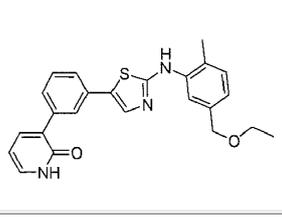
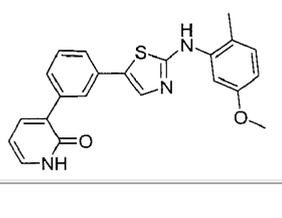
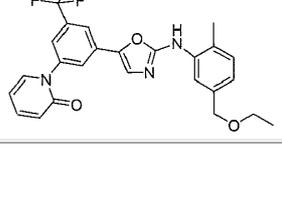
carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi; así como un grupo -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' o -NR-SO<sub>2</sub>R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, notablemente oxígeno o nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante.

5

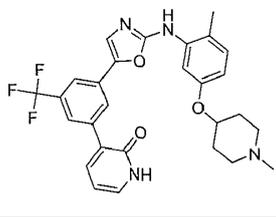
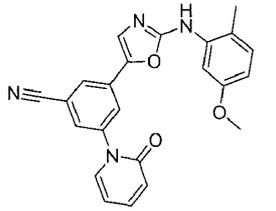
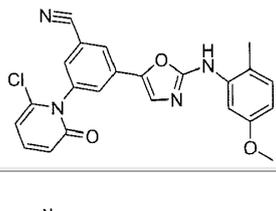
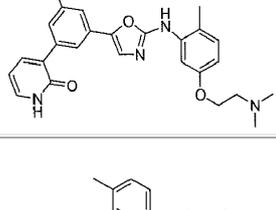
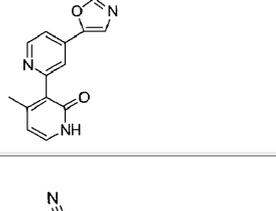
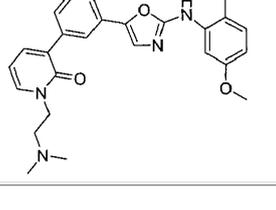
Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula anterior se representan en la tabla 2 a continuación:

10

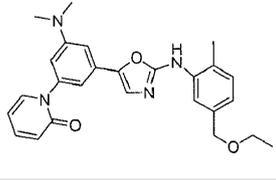
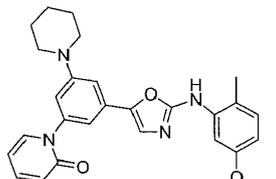
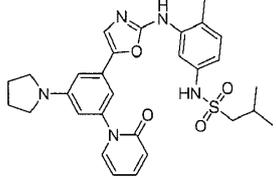
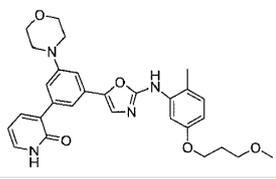
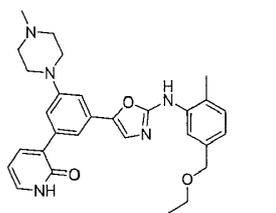
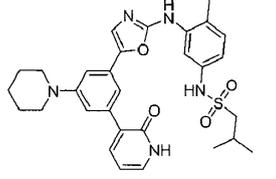
Tabla 2

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
101		N-(3-{5-[3-(2,6-Dioxo-piperidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(400 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,27 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,69 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), (ESI+) m/z 488 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,26 min (método 1)
102		N-(3-{5-[3-(4,4-Dimetil-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(400 MHz, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,69 (s, 4H), 2,63 - 2,54 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,74 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), (ESI+) m/z 516 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,72 min (método 1)
103		4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H),
104		3-{3-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,81 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 418 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,53 min (método 1)
105		3-{3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), (ESI+) m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,42 min (método 1)
106		1-{3-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-trifluorometilfenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,43 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H),

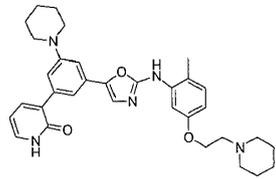
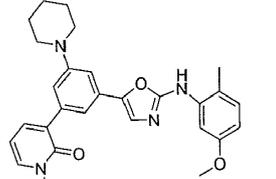
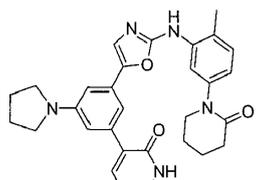
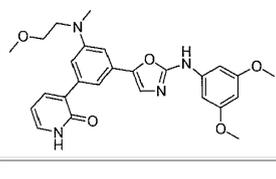
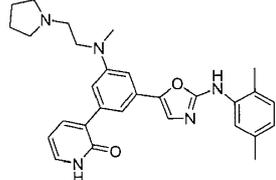
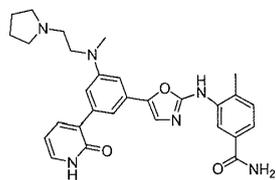
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
107		3-(3-(2-(2-Metil-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino)-oxazol-5-il)-5-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,00 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,39 - 6,33 (m, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), (ESI+) m/z 525 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,08 min (método 1)
108		3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 6,38 (td, J = 6,6, 0,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), (ESI+)m/z 399 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,56 min (método 1)
109		3-(6-Cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-5-[2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,38 (s, 1H), 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), (ESI+) m/z 433 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,96 min (método 1)
110		3-[2-[5-(2-Dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 6H),
111		4-[2-[5-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-4'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,67 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,55 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (quint, J = 6,7 Hz, 2H), (ESI+) m/z 433 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,19 min (método 1)
112		3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-[2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-benzonitrilo	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,39 (s, 1H), 8,23 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), (ESI+) m/z 470 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,99 min (método 1)

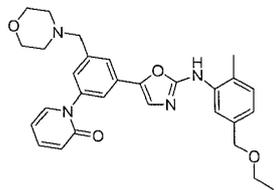
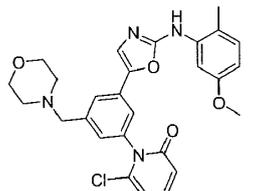
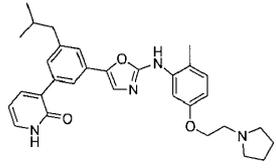
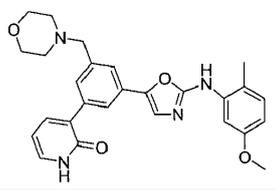
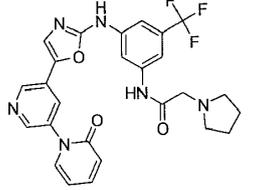
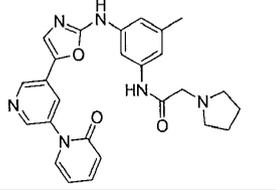
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
113		1-{3-Dimetilamino-5-[2-(5-etoximetil)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,46 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 445 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,83 min (método 1)
114		1-{3-[2-(5-Metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-piperidin-1-il-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), (ESI+) m/z 457 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,94 min (método 1)
115		(4-Metil-3-{5-[3-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-oxazol-2-il-amino}-fenil)-amiduro de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,66 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,96 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,98 (s, 4H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), (ESI+) m/z 548 (M+H)+ Tiempo de retención = 4,19 min (método 1)
116		3-(3-[2-[5-(3-Metoxi-propoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-morfolin-4-il-fenil)-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 7,21 - 7,03 (m, 3H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,46 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,18 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), (ESI+) m/z 517 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,56 min (método 1)
117		3-[3-[2-(5-(Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 4H), 2,49 - 2,46 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 500 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,65 min (método 1)
118		(4-Metil-3-{5-[3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-piperidin-1-il-fenil]-oxazol-2-il-amino}-fenil)-amiduro de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico	(400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 4H), 2,96 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,69 - 1,49 (m, 6H), 1,07 - 0,90 (m, 6H), (ESI+) m/z 562 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,13 min (método 1)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
119		3-(3-{2-[2-Metil-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-5-piperidin-1-il-fenil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,61 - 1,31 (m, 12H), (ESI+) m/z 554 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,38 min (método 1)
120		3-{3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-piperidin-1-il-fenil}-1-metil-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,20 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,27 - 3,12 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,76 - 1,46 (m, 6H), (ESI+) m/z 471 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,18 min (método 1)
121		3-(3-{2-[2-Metil-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-oxazol-5-il}-5-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,29 (m, 1H), 3,59 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 4H), 2,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 4H), 1,83 - 1,72 (m, 4H), (ESI+) m/z 510 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,44 min (método 1)
122		3-{3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-[(2-metoxietil)-metil-amino]-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12,44 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,32 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,64 - 3,48 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), (ESI+) m/z 477 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,38 min (método 1)
123		3-{3-[2-(2,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-[metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,35 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,86 - 2,55 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 4H), (ESI+) m/z 484 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,89 min (método 1)
124		4-Metil-3-{5-[3-[metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-oxazol-2-il-amino}-benzamida	(300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,74 - 2,53 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,75 - 1,56 (m, 4H), (ESI+) m/z 513 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,17 min (método 1)

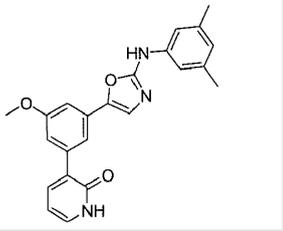
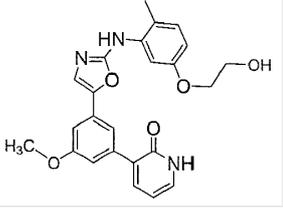
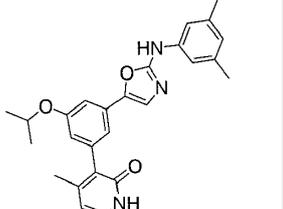
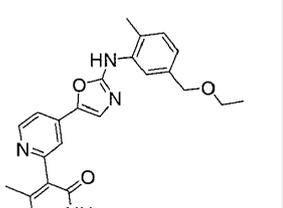
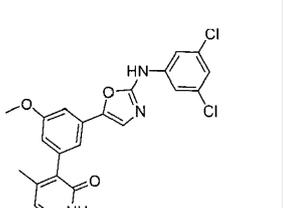
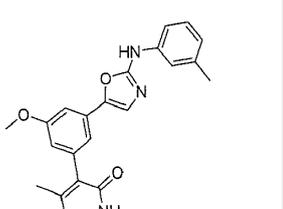
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
125		1-{3-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenil-amino)-oxazol-5-il]-5-morfolin-4-il-metil-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, J= 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 4H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,50 (d, J =9,7 Hz, 1H), 6,37 - 6,31 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 501 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,65 min (método 1)
126		6-Cloro-1-{3-[2-(5-metoxi-2-metilfenil-amino)-oxazol-5-il]-5-morfolin-4-il-metil-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (t, J= 1,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J= 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,22 (s, 3H),
127		3-(3-Isobutil-5-{2-[2-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amino]-oxazol-5-il}-fenil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 - 6,49 (m, 1H), 6,31 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 4H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H),
128		3-{3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenil-amino)-oxazol-5-il]-5-morfolin-4-il-metil-fenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,84 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,56 - 7,26 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), (ESI+) m/z 473 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,52 min (método 1)
129		N-{3-[5-(2-Oxo-2H-[1,3]bipiridinil-5'-il)-oxazol-2-il-amino]-5-trifluorometil-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,93 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 6,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,59 (s, 4H), 1,75 (s, 4H), (ESI+) m/z 525 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,48 min (método 1)
130		N-{3-[5-(2-Oxo-2H-[1,3]bipiridinil-5'-il)-oxazol-2-il-amino]-5-metil-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,43 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,75 (s, 4H), (ESI+) m/z 471 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,10 min (método 1)

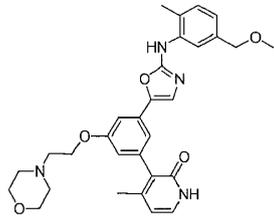
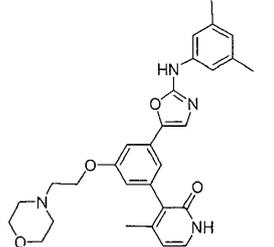
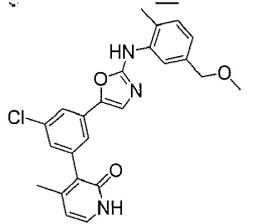
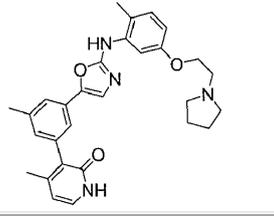
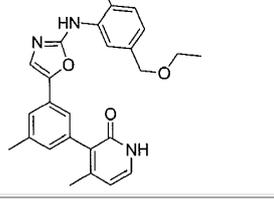
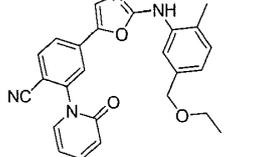
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
131		N-[4-Metil-3-[5-(4-metil-2-oxo-2H-[1,3']bipiridinil-5-il)-oxazol-2-ilamino]-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,66 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,57 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,76 - 1,70 (m, 4H),
132		{4-Metil-3-[5-(2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-oxazol-2-ilamino]-fenil}-amiduro de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico	(300 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,77 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), (ESI+) m/z 480 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,84 min (método 1)
133		5'-[2-(5-(Isopropoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-1H-[3,3']bipiridinil-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 - 7,71 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,63 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+)m/z 417 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,02 min (método 1)
134		1-(2-Dimetilamino-etil)-5'-[2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-1H-[3,3']bipiridinil-2-ona	(300 MHz, CDCl3) δ 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,68 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,15 (s, 3H),
135		3-(3-[2-[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxifenil)-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,57 (m, 3H), 7,50 (s ancho, 2H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), (ESI+) m/z 557 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,06 min (método 1)
136		3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxifenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), (ESI+) m/z 456 (M+H)+ Tiempo de retención = 4,66 min (método 1)

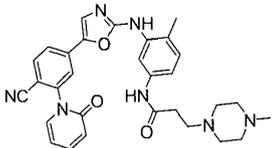
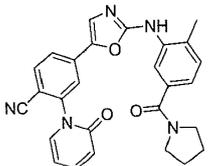
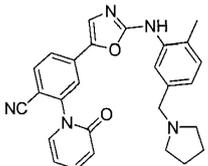
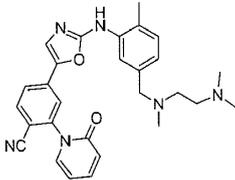
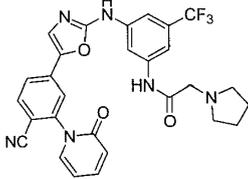
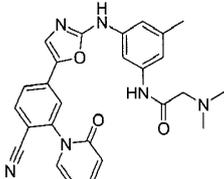
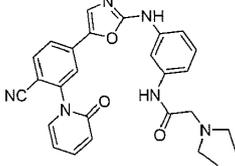
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
137		3-{3-[2-(3,5-Dimetilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxifenil}-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,32 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), (ESI+) m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,90 min (método 1)
138		3-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilfenilamino]-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,84 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (s ancho, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), (ESI+) m/z 448 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,07 min (método 1)
139		3-{3-[2-(3,5-Dimetilfenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,57 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,59 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 430 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,45 min (método 1)
140		4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 417 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,53 min (método 1)
141		3-{3-[2-(3,5-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,56 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), (ESI+) m/z 442 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,60 min (método 1)
142		3-[3-Metoxi-5-(2-m-tolylamino)-oxazol-5-il]-4-metil-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,53 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), (ESI+) m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,74 min (método 1)

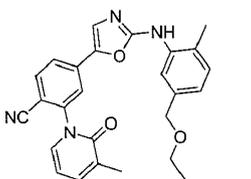
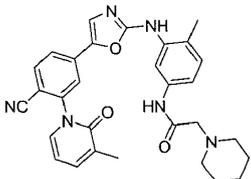
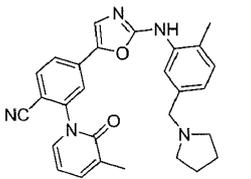
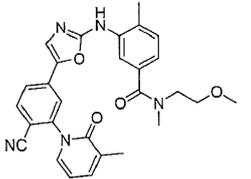
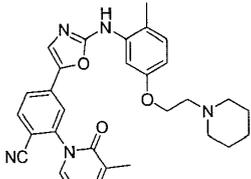
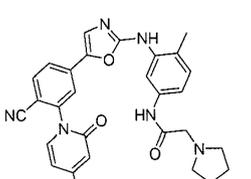
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
143		3-[3-[2-(5-(Metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,50 - 2,46 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), (ESI+) m/z 529 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,61 min (método 1)
144		3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-metil-1 H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 4H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), (ESI+) m/z 501 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,97 min (método 1)
145		3-[3-Cloro-5-[2-(5-(metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil]-4-metil-1 H-piridin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), (ESI+) m/z 436 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,86 min (método 1)
146		4-Metil-3-(3-metil-5-[2-[2-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil)-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 4H), (ESI+) m/z 485 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,85 min (método 1)
147		3-[3-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metilfenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,55 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 430 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,84 min (método 1)
148		4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,55 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 16,5, 10,7 Hz, 5H), 7,61 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 427 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,61 min (método 1)

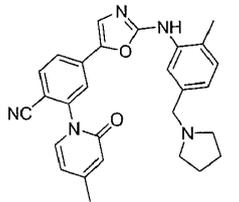
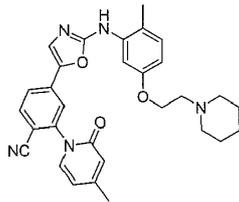
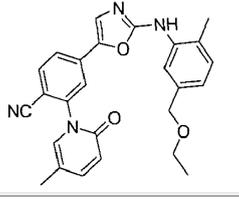
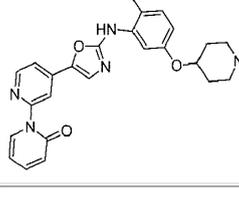
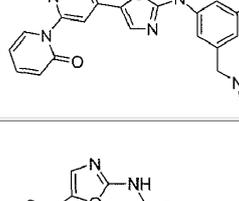
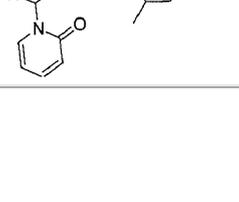
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
149		N-(3-{5-[4-Ciano-3-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,11 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,69 (m, 4H), 7,60 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,43 - 2,05 (m, 16H), (ESI+) m/z 538 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,17 min (método 1)
150		4-{2-[2-Metil-5-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-oxazol-5-il}-2-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,67 (s, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 3H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,99 - 1,68 (m, 4H), (ESI+)m/z 466 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,09 min (método 1)
151		4-[2-(2-Metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), (ESI+) m/z 452 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,35 min (método 1)
152		4-[2-(5-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-2-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,32 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,56 - 2,41 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 9H), (ESI+) m/z 483 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,88 min (método 1)
153		N-(3-{5-[4-Ciano-3-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-5-trifluorometilfenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(400 MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 6,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 1,76 (s, 4H), (ESI+) m/z 549 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,82 min (método 1)
154		N-(3-{5-[4-Ciano-3-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-5-metil-fenil)-2-dimetilamino-acetamida	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), (ESI+)m/z 469 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,34 min (método 1)
155		N-(3-{5-[4-Ciano-3-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-fenil)-2-dietilamino-acetamida	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,57 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,08 (m, 3H), 6,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,60 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 6H), (ESI+) m/z 483 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,30 min (método 1)

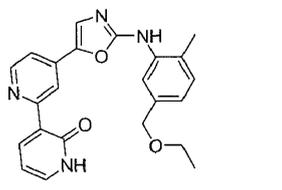
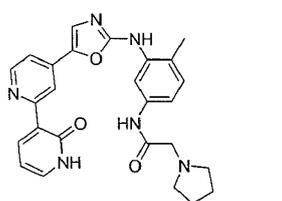
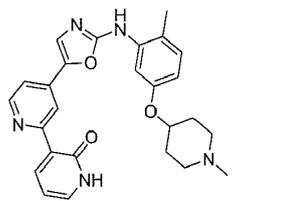
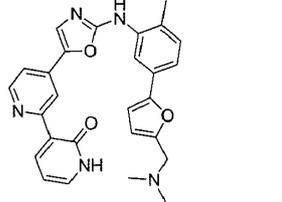
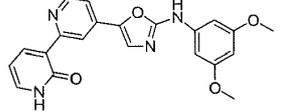
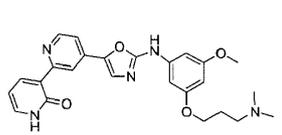
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN <sup>1</sup>
156		4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,55 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 4H), 7,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+)m/z 441 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,90 min (método 1)
157		N-(3-{5-[4-Ciano-3-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-2-piperidin-1-il-acetamida	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,55 (s, 4H), 1,41 - 1,37 (m, 2H),
158		2-(3-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 4H), (ESI+) m/z 466 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,58 min (método 1)
159		3-{5-[4-Ciano-3-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-4,N-dimetil-benzamida	(400 MHz, DMSO) $\delta$ 9,67 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,68 - 3,38 (m, 5H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), (ESI+) m/z 498 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,22 min (método 1)
160		2-(3-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-[2-[2-metil-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,50 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,48 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 1,37 (d, J = 4,6 Hz, 2H), (ESI+) m/z 510 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,77 min (método 1)
161		N-(3-{5-[4-Ciano-3-(4-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,66 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,28 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,57 (s, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,74 (s, 4H), (ESI+) m/z 509 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,50 min (método 1)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
162		2-(4-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,53 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), (ESI+) m/z 466 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,53 min (método 1)
163		2-(4-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-{2-[2-metil-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,50 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 4H), 1,39 - 1,31 (m, 2H), (ESI+) m/z 510 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,70 min (método 1)
164		4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-(5-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,56 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 441 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,83 min (método 1)
165		4'-[2-[2-Metil-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-[1,2']bipiridinil-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,58 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 3H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,38 (td, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,10 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 2H), (ESI+) m/z 458 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,31 min (método 1)
166		4'-[2-(3-Metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-[1,2']bipiridinil-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10,51 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,76 (m, 3H), 7,71 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), (ESI+) m/z 428 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,27 min (método 1)
167		4'-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-[1,2']bipiridinil-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10,48 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,71 - 7,42 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), (ESI+) m/z 359 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,65 min (método 1)

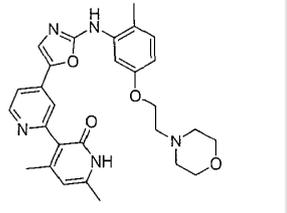
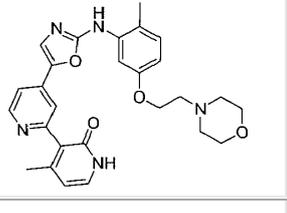
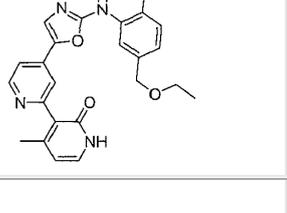
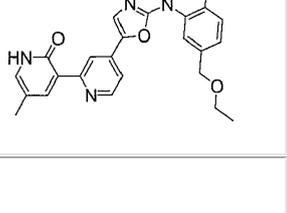
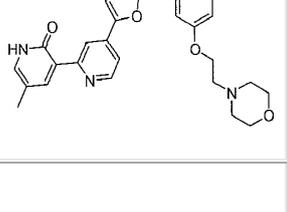
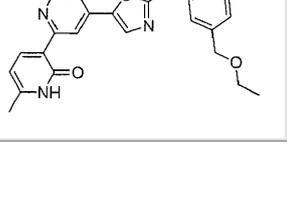
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
168		4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 11,91 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,47 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H), (ESI+)m/z 403 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,58 min (método 1)
169		N-[4-Metil-3-[5-(2'-oxo-1',2'-dihidro-[2,3']bipiridinil-4-il)-oxazol-2-ilamino]-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,04 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 4H), (ESI+) m/z 471 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,62 min (método 1)
170		4-[2-[2-Metil-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ 12,04 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39 - 4,16 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,48 (m, 2H), (ESI+) m/z 458 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,74 min (método 1)
171		4-[2-[5-(5-Dimetilaminometil-furan-2-il)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,50 - 6,31 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), (ESI+) m/z 468 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,89 min (método 1)
172		4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,04 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,74 (s, 6H), (ESI+) m/z 391 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,48 min (método 1)
173		4-[2-[3-(3-Dimetilamino-propoxi)-5-metoxi-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,41 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), (ESI+)m/z 462 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,76 min (método 1)

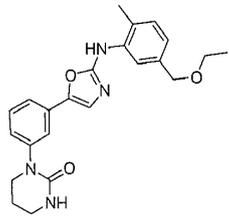
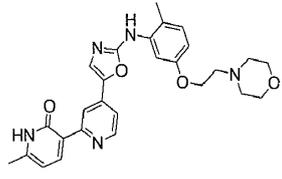
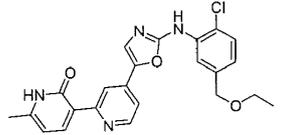
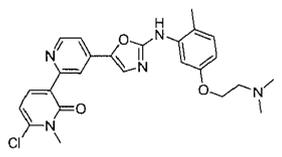
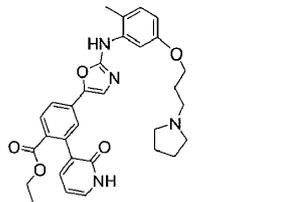
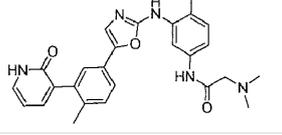
(continuacion)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
174		4-[2-(3-Bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,04 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,42 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,45 (s, 4H), 1,71 (s, 4H), (ESI+) m/z 492 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,85 min (método 1)
175		4-[2-(3-Metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,03 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,41 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,69 (s, 4H), (ESI+) m/z 428 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,70 min (método 1)
176		N-(2-Metoxi-etil)-4,N-dimetil-3-[5-(2'-oxo-1',2'-dihidro-[2,3']bipiridinil-4-il)-oxazol-2-ilamino]-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,08 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), (ESI+) m/z 460 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,14 min (método 1)
177		4-(2-{5-[(2-Metoxietil)-metil-amino]-2-metilfenilamino}-oxazol-5-il)-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,08 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), (ESI+) m/z 432 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,01 min (método 1)
178		4-[2-(2-Cloro-5-(metoximetil)-fenilamino)-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), (ESI+) m/z 409 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,53 min (método 1)
179		1-{3-[2-((5-Metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-tetrahidropirimidin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,64 (s ancho, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (quint, J = 5,7 Hz, 2H), (ESI+)m/z 393 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,15 min (método 1)
180		4',6'-Dimetil-4-[2-[2-metil-5-(etoximetil)-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 431 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,64 min (método 1)

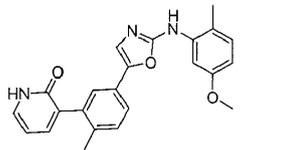
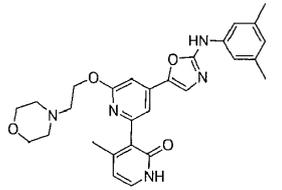
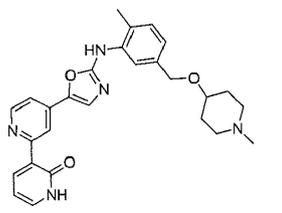
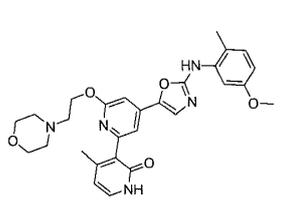
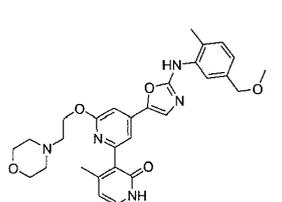
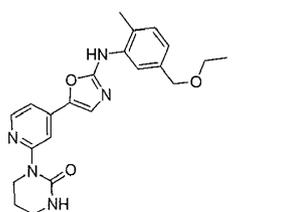
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
181		4',6'-Dimetil-4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 4H), 2,20 (d, J = 10,5 Hz, 6H), 1,99 (s, 3H), (ESI+) m/z 502 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,75 min (método 1)
182		4'-Metil-4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,67 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), (ESI+) m/z 488 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,65 min (método 1)
183		4-[2-(2-Cloro-5-etoximetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,15 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 3H), (ESI+) m/z 437 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,73 min (método 1)
184		4-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-5'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,82 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 417 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,76 min (método 1)
185		5'-Metil-4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,84 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 - 3,54 (m, 4H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), (ESI+) m/z 488 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,78 min (método 1)
186		4-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-6'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H), (ESI+) m/z 417 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,71 min (método 1)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
187		1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-tetrahidropiridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,47 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,24 (br t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,41 min (método 1)
188		6'-Metil-4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,98 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 4H), 2,67 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), (ESI+) m/z 488 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,74 min (método 1)
189		4-[2-(2-Cloro-(5-etoximetil)-fenilamino)-oxazol-5-il]-6'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 437 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,89 min (método 1)
190		6'-Cloro-4-{2-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d ancho, J = 6,3 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), (ESI+) m/z 480 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,94 min (método 1)
191		Éster etílico de ácido 4-{2-[2-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-propiloxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoico	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,72 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 3,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H), (ESI+)m/z 543 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,82 min (método 1)
192		2-Dimetilamino-N-(3-{5-[4-metil-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-fenil)-acetamida	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,78 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54-7,17 (m, 7H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), (ESI+) m/z 458 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,42 min (método 1)

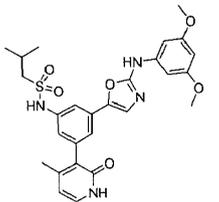
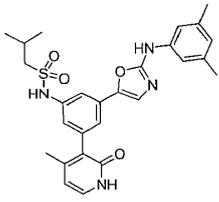
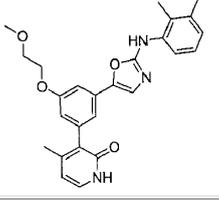
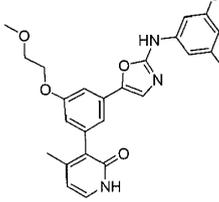
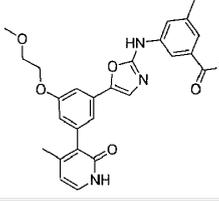
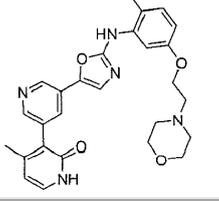
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
193		3-{5-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-metilfenil}-1H-piridin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,79 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 5H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), (ESI+) m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,50 min (método 1)
194		4-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1'H-[2,3]bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,64 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 - 3,47 (m, 4H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 4H), 2,25 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), (ESI+) m/z 502 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,94 min (método 1)
195		4-{2-[2-Metil-5-(1-metil-piperidin-4-iloximetil)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3]bipiridinil-2'-ona	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,03 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d ancho, J = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,60 - 1,41 (m, 2H), (ESI+) m/z 472 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 1,76 min (método 1)
196		4-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1'H-[2,3]bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,63 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,48 (m, 4H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), (ESI+) m/z 518 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,64 min (método 1)
197		4-[2-((5-Metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1'H-[2,3]bipiridinil-2'-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,62 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 4H), 3,61 - 3,52 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), (ESI+) m/z 532 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,656 min (método 1)
198		1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-tetrahydro-pirimidin-2-ona	(300 MHz, DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,47 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 - 1,80 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (ESI+) m/z 408 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,78 min (método 1)

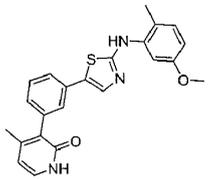
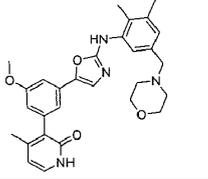
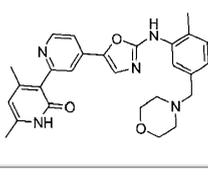
(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
199		Hidrocloruro de 3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,57 (s ancho, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,41 (s ancho, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,03 (s, 3H) (ESI+) m/z 446 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,95 min (método 1)
200		Hidrocloruro de 3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s ancho, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 2H), 3,98 (s ancho, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), (ESI+) m/z 432 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,50 min (método 1)
201		3-[3-[2-(3,5-Difluoro-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,76 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,01 (s, 3H),
202		3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), (ESI+) m/z 446 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,63 min (método 1)
203		3-[3-(3-Amino-propoxi)-5-[2-(3,5-dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,85 - 1,70 (m, 2H),
204		[3-[2-(3-Metil-(5-morfolin-4-ilmetil)-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amiduro de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,03 (d, J = 9,2 Hz, 6H), (ESI+) m/z 592 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,77 min (método 1)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
205		[3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amiduro de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H), (ESI+)m/z 539 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,72 min (método 1)
206		[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amiduro de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 6H), (ESI+) m/z 507 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 4,10 min (método 1)
207		3-[3-[2-(2,3-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), (ESI+) m/z 446 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,56 min (método 1)
208		Hidrocloruro de 3-[5-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino]-5-metil-benzonitrilo	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,64 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (s ancho, 1H), 4,29 - 4,05 (m, 2H), 3,78 - 3,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), (ESI+) m/z 457 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 3,77 min (método 1)
209		3-[5-[3-(2-Metoxi-etoxi)-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino]-5-metil-benzamida	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), (ESI+) m/z 475 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,91 min (método 1)
210		4-Metil-5'-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1H-[3,3']bipiridinil-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 4H), 2,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), (ESI+) m/z 488 (M+H) <sup>+</sup> Tiempo de retención = 2,04 min (método 1)

(continuación)

Núm. de Ej.	Estructura química	Nombre	RMN H <sup>1</sup>
211		3-{3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), (ESI+) m/z404 (M+H)+ Tiempo de retención = 3,49 min (método 1)
212		3-{3-[2-(2,3-Dimetil-(5-morfolin-4-ilmetil)-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 1H), 6,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 - 3,48 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), (ESI+) m/z 501 (M+H)+ Tiempo de retención = 2,74 min (método 1)
213		4-[2-(2,3-Dimetil-5-(morfolin-4-ilmetil)-fenilamino)-oxazol-5-il]-4',6'-dimetil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), (ESI+) m/z 486 (M+H)+ Tiempo de retención = 1,82 min (método 1)

En una realización, que se puede combinar con otras realizaciones de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de en donde:

5

R<sub>1</sub> es H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> es H;

10

un halógeno;

COOH;

15

un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, con OH o con un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH, donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino; o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina;

20

un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con OH, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25

un grupo -OR<sub>14</sub> donde R<sub>14</sub> es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30

un grupo -CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, morfolina; o R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina;

un grupo -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> donde R<sub>17</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>18</sub> es H; un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, piridina, pirimidina y tiazol;

35

un grupo -NR<sub>19</sub>COR<sub>20</sub> donde R<sub>19</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>20</sub> es H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino o con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3

- grupos alquilo C1-C4; o  
 un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular piperidina y furano, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con un grupo oxo o con un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino o dialquil(C1-C4)amino;  
 R<sub>3</sub> es H; ciano; CF<sub>3</sub>; un halógeno; un alquilo C1-C4; o un alcoxi C1-C4;  
 Q es O o S, preferiblemente Q es O;  
 W es N o CR<sub>21</sub> donde R<sub>21</sub> es  
 H;  
 un halógeno;  
 CN;  
 CF<sub>3</sub>;  
 OCF<sub>3</sub>;
- un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina;  
 un alcoxi C1-C4;  
 un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>22</sub> donde n es 0, 1, 2 o 3 y R<sub>22</sub> es H; un alcoxi C1-C4; un grupo -NR<sub>22a</sub>R<sub>22b</sub> donde R<sub>22a</sub> y R<sub>22b</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4; o un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;  
 un grupo -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> donde R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; R<sub>24</sub> también puede representar un grupo -SO<sub>2</sub>alquilo C1-C4; o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y pirazol, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;  
 X es N o CR<sub>25</sub> donde R<sub>25</sub> es H; CN; un alquilo C1-C4; o un grupo -COOalquilo C1-C4; y  
 A es un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, imidazolidina, dihidroimidazol, triazol, dihidropiridina y tetrahidropiridina, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre: un grupo oxo; un halógeno; un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino, dialquil(C1-C4)amino o un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular piperidina; y un alcoxi C1-C4.
- Dentro de esta familia de compuestos, aquellos en los que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y W se definen a continuación son los preferidos:
- R<sub>2</sub> es un halógeno;
- un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> o con un alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido con OH, donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino o dialquil(C1-C4)amino; o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina;  
 un alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con OH, un alcoxi C1-C4 o un grupo -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C1-C4; o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo C1-C4;  
 un grupo -OR<sub>14</sub> donde R<sub>14</sub> es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;  
 un grupo -CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; o R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina;  
 un grupo -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> donde R<sub>17</sub> es H o alquilo C1-C4 y R<sub>18</sub> es H; un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular piperidina;  
 un grupo -NR<sub>19</sub>COR<sub>20</sub> donde R<sub>19</sub> es H o alquilo C1-C4 y R<sub>20</sub> es H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino o dialquil(C1-C4)amino o con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4; o  
 un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre

O y N, en particular piperidina y furano, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con un grupo oxo o con un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino o dialquil(C1-C4)amino;

R<sub>3</sub> es H; CF<sub>3</sub>; un halógeno; un alquilo C1-C4; o un alcoxi C1-C4;

5 W es N o CR<sub>21</sub> donde R<sub>21</sub> es

H;

un halógeno;

CN;

CF<sub>3</sub>;

10 OCF<sub>3</sub>;

un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina;

un alcoxi C1-C4;

15 un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>22</sub> donde n es 0, 1 o 2 y R<sub>22</sub> es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;

un grupo -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> donde R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y pirazol, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4.

En otra realización, que se puede combinar con otras realizaciones de la invención, se contemplan compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:

25 R<sub>1</sub> es H o un alquilo C1-C4;

R<sub>2</sub> es un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; un alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido con OH o un grupo -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C1-C4 o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6

30 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y, en particular, morfolina; o un grupo -CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4;

R<sub>3</sub> es H o un alquilo C1-C4;

Q es O;

35 W es N o CR<sub>21</sub> donde R<sub>21</sub> es H; OCF<sub>3</sub>; un alquilo C1-C4; un alcoxi C1-C4; o un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>22</sub> donde n es 0, 1 o 2, preferiblemente n es 2, y R<sub>22</sub> es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, en particular morfolina;

X es N o CH; y

40 A es un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en particular, imidazolidina y dihidropiridina, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4.

Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan entre los de los ejemplos 1 a 225 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los siguientes compuestos son especialmente preferidos:

1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;

1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona;

50 1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(4-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;

1-(4-{2-[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;

1-{4-[2-((5-Metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-4-metil-imidazolidin-2-ona;

4-Metil-1-(4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;

55 1-(3-Metil-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(4-{2-[2-Metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;

1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(3-Metoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4-metil-imidazolidin-2-ona;

60 1-{3-terc-Butoxi-5-[2-((5-metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(3-Metoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-4-metil-imidazolidin-2-ona;

1-{3-Isopropoxi-5-[2-((5-metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-isopropoxifenil}-imidazolidin-2-ona;

1-(3-Isopropoxi-5-{2-[5-(2-metoxi-etil)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

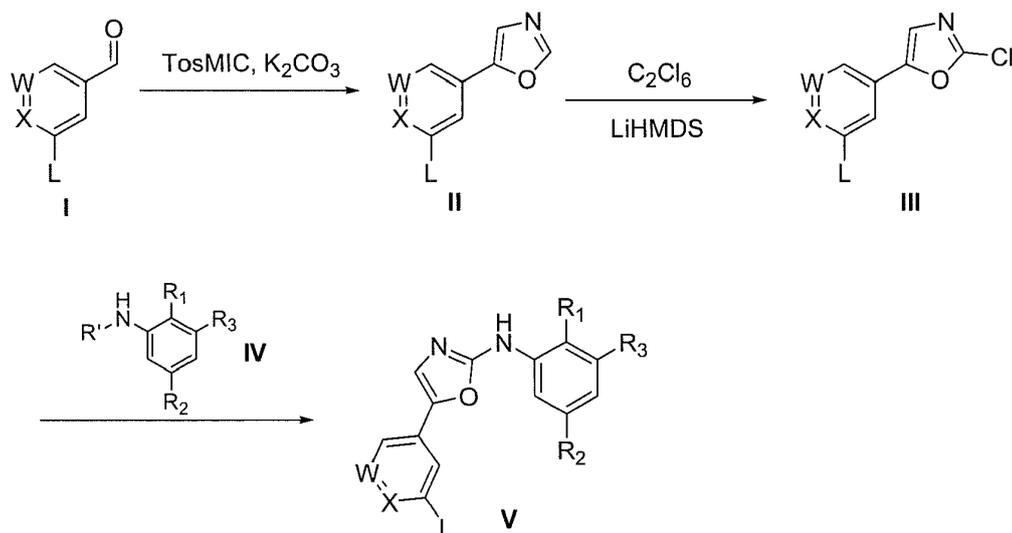
1-(3-(2-(2-metil-5-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-(2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoximetil)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il}-5-metilfenil)-imidazolidin-2-ona;  
 3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-benzamida;  
 1-(3-(2-(5-(etoximetil)-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona;  
 3-{3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona;  
 3-{3-[2-(3,5-dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;  
 3-{3-[2-(3,5-dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona;  
 4-[2-(5-(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona;  
 3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona;  
 4'-Metil-4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona;  
 4-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona;  
 1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 4'-Metil-4-{2-[2-metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il}-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando el protocolo general de la siguiente manera.

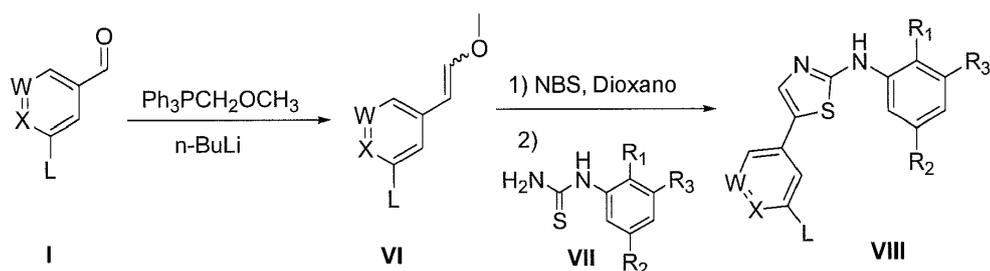
La síntesis de los derivados de amino oxazol se acometió haciendo reaccionar en primer lugar los aldehídos aromáticos **I** con isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo (TosMIC) para preparar los correspondientes derivados de oxazol sustituidos con arilo **II** utilizando el método de Van Leusen et. al. (Tetrahedron Lett., 1972, 23, 2369) (Esquema 1). Los aldehídos no comerciales se prepararon utilizando métodos de la bibliografía para introducir el grupo aldehído, ya sea a partir del compuesto aromático bromado correspondiente utilizando un reactivo organometálico y DMF o a partir de la oxidación de tolueno correspondiente de acuerdo con el método de Frey et. Al. (Tetrahedron Lett., 2001, 39, 6815).

En segundo lugar, los compuestos **II** fueron funcionalizados adicionalmente a continuación, mediante desprotonación de la fracción de oxazol por medio de una base orgánica adecuada y se utilizó la posterior cloración electrófila para preparar los compuestos de 2-clorooxazol **III**. Una reacción directa de desplazamiento nucleófilo por los compuestos de anilina **IV** (en donde R' es hidrógeno), en presencia de un disolvente adecuado tal como alcohol y con calentamiento en temperatura elevada, debe proporcionar generalmente los compuestos diana finales **V**. Los compuestos **V** también se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos **IV** (en donde R' es un grupo acetilo) y los compuestos **III** en presencia de hidruro sódico y en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida (WO 2007/131953).



Esquema 1

El Esquema 2 representa la síntesis de los derivados de aminotiazol **VIII** acometida en primer lugar mediante reacción de aldehídos aromáticos **I** con cloruro de (metoximetil) trifenilfosfonio para preparar los correspondientes derivados enol-éter sustituidos con arilo **VI** utilizando la reacción de Wittig descrita por Iwao et. al. (J. Org. Chem. 2009,74, 8143). En segundo lugar, se realizó una ciclación con el enol-éter **VI**, los derivados de tiourea **VII** y *N*-bromosuccinimida (NBS) utilizando el método de Zhao et. al. (Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2101).



Esquema 2

5 La invención se ilustra ahora por medio de Ejemplos que representan las realizaciones actualmente preferidas que constituyen una parte de la invención pero que de ningún modo se deben utilizar para limitar el alcance de la misma.

### Ejemplos de síntesis de compuestos

10 La invención se entenderá más completamente mediante la referencia a los siguientes ejemplos de preparación, pero estos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

15 General: Todos los productos químicos utilizados fueron productos de grado reactivo comerciales. Los disolventes fueron de grado comercial anhidro y se utilizaron sin purificación adicional. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando placas de TLC Merck de gel de sílice 60F 254 pre-revestidas, que se visualizaron bajo luz UV. Las multiplicidades en los espectros de RMN  $H^1$  se indican como singlete (s), singlete ancho (s ancho), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), y multiplete (m) y los espectros de RMN se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker Avance a 300, 360 o 400 MHz. Los espectros de masas se realizaron mediante Espectrometría de Masas de Ionización por Electro spray (ESI MS) en modo positivo o mediante Espectrometría de Masas de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI MS) en modo positivo.

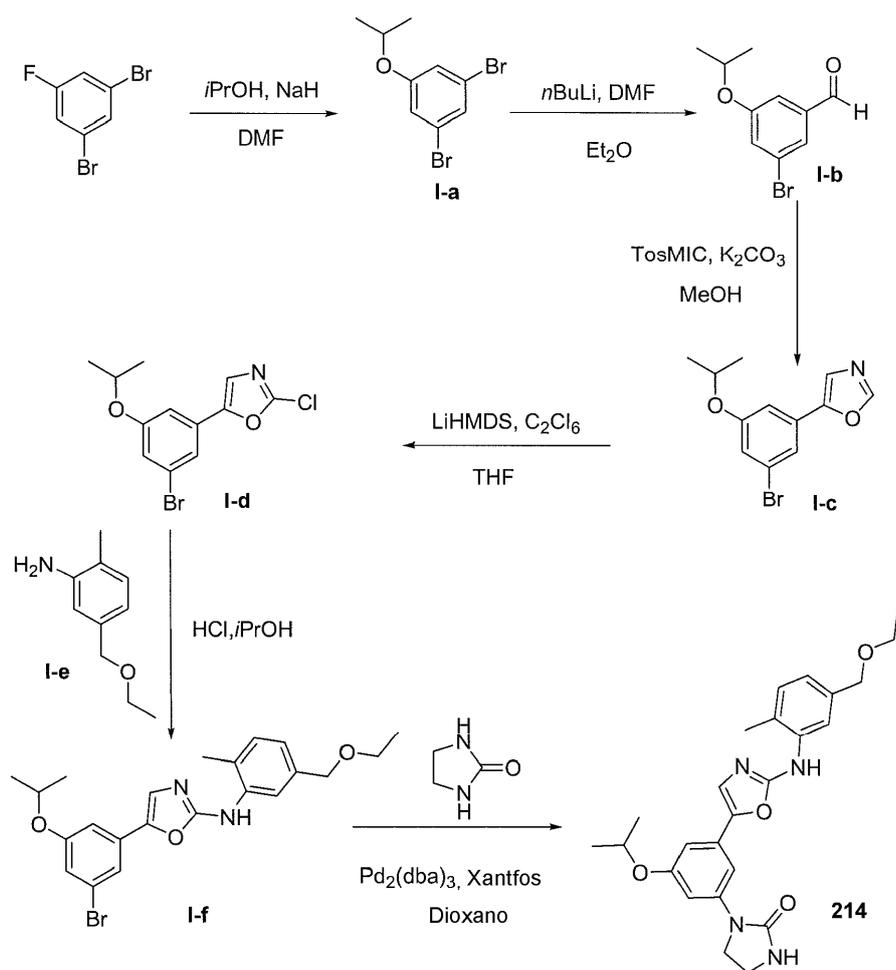
20 Métodos LCMS: Método 1: Este método se ejecutó en un aparato Waters ACQUITY de cromatografía líquida de Ultra-alto rendimiento (UPLC) acoplado a un espectrómetro de masas TQD. El gradiente utilizado fue: partiendo de  $t = 0,0$  min con 5% de  $CH_3CN$  + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1% hasta  $t = 0,5$  min; a continuación un gradiente lineal de  $t = 0,5$  min a  $t = 7,0$  min alcanzando  $CH_3CN$  al 100% + ácido fórmico al 0,1%; a continuación, permanencia en este estado desde  $t = 7,0$  min hasta  $t = 10,0$  min. La columna utilizada fue una Waters HSS C18 1,8  $\mu m$ , 2,1 x 50 mm. El aparato de detección utilizado fue el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (TQD) utilizando el modo positivo ESI.

25 Método 2: Este método se ejecutó en un HPLC 2695 Alliance, Waters acoplado a un aparato de espectrómetro de masas ZMD. El gradiente utilizado fue: partiendo de  $t = 0,0$  min con 0% de  $CH_3CN$  + ácido fórmico al 0,04% en agua (10 mM); a continuación un gradiente lineal hasta  $t = 3,1$  min llegando a 100% de  $CH_3CN$  + ácido fórmico al 0,04%; a continuación, permanencia en este estado a  $t = 3,8$  min y disminuyendo a  $t = 4,8$  min a 0% de  $CH_3CN$  + ácido fórmico al 0,04% en agua. La columna utilizada fue una Sunfire 2,1 x 50 mm dp: 3,5  $\mu m$ .

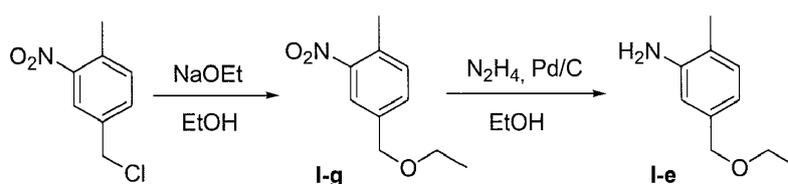
### 35 Abreviaturas

AgCl	Cloruro de acetilo
$Al_2O_3$	Gel de alúmina
APCI MS	Espectrómetro de Masas de Ionización química a presión atmosférica
40 BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
<i>t</i> BuONO	Terc-butilnitrito
$C_2Cl_6$	Hexacloroetano
$CDCl_3$	Deuterocloroformo
45 $CH_3I$	Yodometano
<i>m</i> CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
Davefos	2-Diciclohexilfosfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenilo
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetileno
50 DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
$DMSO-d_6$	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
EDCI	1-Etil-3-(3-Dimetilaminopropil)carbodiimida
EI-MS	Espectrometría de masas de ionización por impacto de electrones
ES-MS	Espectrometría de masas por electro spray

	Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	h	Hora(s)
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrógeno
	HOBT	N-Hidroxibenzotriazol
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato de potasio tribásico
	K <sup>t</sup> Bu	Terc-butóxido de potasio
10	KSCN	Tiocianato de potasio
	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
	MeOH	Metanol
	MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
	min	Minutos
15	NaH	Hidruro de sodio
	NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
	NaI	Yoduro de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	Na <sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> Butóxido de sodio
20	NaOEt	Etóxido de sodio
	NaOMe	Metóxido de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NEt <sub>3</sub>	Trietilamina
	Pd <sub>2</sub> (Dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenacetona)paladio(0)
25	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	<i>i</i> PrOH	2-Propanol
	SiO <sub>2</sub>	Gel de sílice
	SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	Dihidrato de cloruro de estaño(II)
	TosMIC	isocianuro de <i>p</i> -toluenosulfonilmetilo
30	THF	Tetrahidrofurano
	Xantfos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	Ejemplo 214	
35	Enfoque sintético del ejemplo 214	



Enfoque sintético del intermedio I-e



5

Síntesis del intermedio I-a: 1,3-dibromo-5-isopropoxi-benceno

10

A una solución una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (1,89 g, 47,25 mmoles) en DMF seca (20 mL) en atmósfera inerte se le añadió gota a gota a 0°C *i*-PrOH (3,62 mL, 47,25 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Después, se añadió una solución de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (1,98 mL, 15,75 mmoles) en DMF seca (20 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el producto bruto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 veces), la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 veces), después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar **I-a** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 4,61-4,40 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

15

Síntesis del intermedio I-b: 3-bromo-5-isopropoxi-benzaldehído

20

A una solución de **I-a** (4,630 g, 15,75 mmoles) en Et<sub>2</sub>O seco (60 mL) en atmósfera inerte se le añadió gota a gota a -78°C una solución de *n*-butil litio en Et<sub>2</sub>O seco (6,3 mL, 15,75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota DMF seca (1,35 mL) a -78°C y se dejó que la temperatura alcanzara -40°C durante 1,5 h. Se añadió una solución de HCl (3N) y el producto bruto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se

25

concentró para proporcionar **I-b** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 82%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,60 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Síntesis del intermedio I-c: 5-(3-bromo-5-isopropoxi-fenil)oxazol

5 A una solución de **I-b** (6,925 g, 28,50 mmoles) en MeOH (125 mL) se le añadieron sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,811 g, 85,50 mmoles) y TosMIC (6,674 g, 34,20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 5 al 30%/ciclohexano como eluyente para proporcionar **I-c** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 86%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,56 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,49-1,26 (m, 6H).

15 Síntesis del intermedio I-d: 5-(3-bromo-5-isopropoxi-fenil)-2-cloro-oxazol

A una solución de **I-c** (6,921 g, 24,50 mmoles) en THF seco (130 mL) en atmósfera inerte se le añadió gota a gota a -78°C una solución de LiHMDS en THF seco (29 mL, 29,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (8,712 g, 36,75 mmoles) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 0 a 20%/ciclohexano como eluyente para proporcionar **I-d** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 92%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 4,57 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Síntesis del intermedio I-f: [5-(3-Bromo-5-isopropoxi-fenil)oxazol-2-il]-((5-etoximetil)-2-metil-fenil)-amina

30 A una solución de **I-d** (1,556 g, 4,915 mmoles) y **I-e** (0,812 g, 4,915 mmoles) en *i*PrOH (45 mL) en atmósfera inerte se le añadió gota a gota una solución de HCl en Et<sub>2</sub>O seco (0,98 mL, 0,98 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió una solución de NaOH (2,5 N). El producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 0 a 30%/ciclohexano como eluyente para proporcionar **I-f** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 64%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (dt, *J* = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (q, *J* = 70,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

40 Síntesis del intermedio I-g: 4-etoximetil-1-metil-2-nitro-benceno

A una solución de NaOEt en EtOH seco (45 mL, 114,90 mmoles) en atmósfera inerte se le añadió 4-clorometil-1-metil-2-nitro-benceno (7,0 g, 38,30 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y el etanol se eliminó a presión reducida. El producto bruto se extrajo con DCM (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar **I-g** en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento de 96%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (d, *J* = 10,1 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

50 Síntesis del intermedio I-e: 5-etoximetil-2-metil-fenilamina.

A una solución de **I-g** (70,21 g, 36,93 mmoles) en EtOH (238 mL) se le añadieron sucesivamente Pd/C (2,432 g) y a 0°C monohidrato de hidrazina (4,84 mL, 99,71 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. A continuación, la mezcla caliente se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOH. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **I-e** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento cuantitativo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 8,5 Hz, 3H).

Síntesis del ejemplo 214: 1-{3-[2-((5-etoximetil)-2-metil-fenilamino)oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}imidazolidin-2-ona

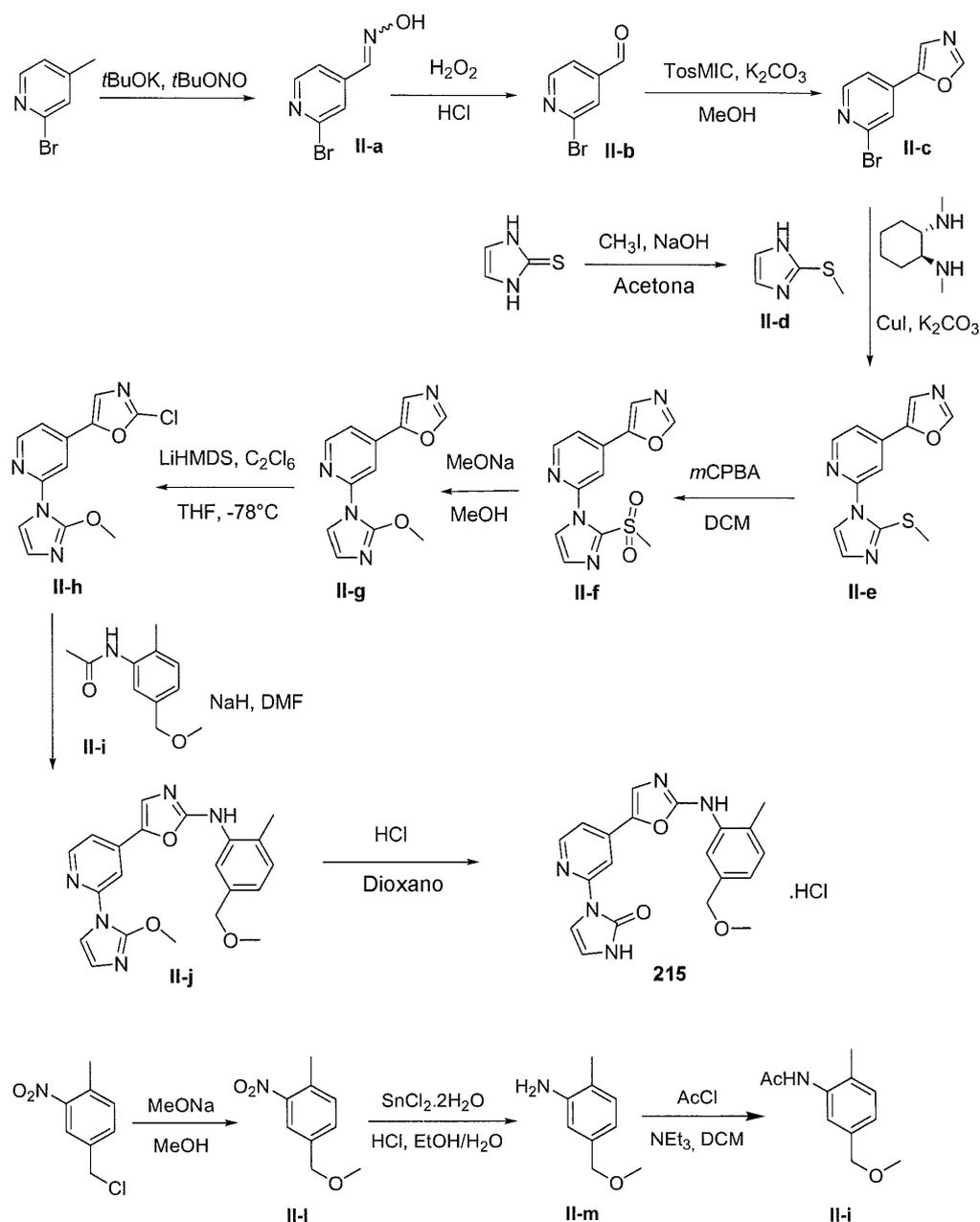
60 En un tubo sellado, a una solución de **I-f** (872 mg, 1,56 mmoles) en dioxano seco (13 mL), se le añadieron sucesivamente, imidazolidin-2-ona (674 mg, 7,84 mmoles), carbonato de cesio (1,595 g, 4,90 mmoles), Pd<sub>2</sub>(Dba)<sub>3</sub> (113 mg, 0,20 mmoles), y Xantfos (54 mg, 0,06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Se añadió agua, el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con

una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 50 a 100%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el compuesto **214** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 50%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,62 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). (ESI +) *m/z* 451,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención = 3,52 min (método 2).

## 10 Ejemplo 215

Enfoque sintético del ejemplo 215



15

Síntesis del intermedio II-a: Oxima de 2-bromo-piridin-4-carbaldehído

A una solución de 2-bromo-4-metilpiridina (10,0 g, 58,13 mmoles) en THF seco (60 mL) en atmósfera inerte se le añadieron gota a gota sucesivamente a -10°C terc-butilnitrito (12,5 mL, 104,63 mmoles) y una solución de KO<sup>*t*</sup>Bu en

THF seco (88 mL, 87,20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 3 h. A continuación, se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se añadió una solución de HCl (4 N) hasta pH = 6-7. El producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar **II-a** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 90%. El producto bruto participó directamente en la siguiente etapa. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,47 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 50,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 50,1, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H).

Síntesis del intermedio II-b: 2-Bromo-piridin-4-carbaldehído

A una suspensión de **II-a** (10,5 g, 52,23 mmoles) en agua (50 mL) se le añadieron gota a gota sucesivamente a -10°C una solución concentrada de HCl (50 mL) y una solución de formaldehído (50 mL) en agua (37% p/p). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 4 h. Después, se añadió una solución de NaOH (2 N) hasta pH = 6-7. El producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar **II-b** en forma de un aceite parduzco con un rendimiento de 97%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,03 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H).

Síntesis del intermedio II-c: 2-Bromo-4-oxazol-5-il-piridina

A una solución de **II-b** (90,4 g, 50,53 mmoles) en MeOH (100 mL) se le añadieron sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,97 g, 101,06 mmoles) y TosMIC (14,80 g, 75,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido de color pardo oscuro se trituró en éter frío, se filtró y se lavó con más éter para obtener el producto final **II-c** en forma de un sólido de color pardo pálido con un rendimiento de 73%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 1H).

Síntesis del intermedio II-d: 2-Metilsulfanil-1H-imidazol

A una solución de 2-mercaptoimidazol (5,0 g, 49,93 mmoles) en agua (200 mL) se le añadió NaOH (2,4 g, 59,91 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se añadió acetona (200 mL) y MeI (3,4 mL, 54,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (5 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido de color naranja se trituró varias veces con éter de petróleo y se filtró para proporcionar el compuesto **II-d** en forma de un sólido de color pardo pálido con un rendimiento de 88%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Síntesis del intermedio **II-e**: 2-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-4-oxazol-5-il-piridina En un tubo sellado se cargaron **II-d** (1,98 g, 17,33 mmoles), **II-c** (3,0 g, 13,33 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,87 g, 27,99 mmoles), CuI (253 mg, 1,33 mmoles), N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (420 µl, 2,66 mmoles) en tolueno seco (19 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 días. Después, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido de color pardo se trituró en éter frío, se filtró y se lavó con más éter para obtener el producto final **II-e** en forma de un sólido de color pardo pálido con un rendimiento de 70%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Síntesis del intermedio II-f: 2-(2-Metanosulfonil-imidazol-1-il)-4-oxazol-5-il-piridina

A una solución de **II-e** (2,17 g, 7,83 mmoles) en DCM (260 mg) se le añadió *m*CPBA (2,97 g, 17,23 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el producto bruto se extrajo con DCM (2 veces) y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 veces), con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 5-10%/EtOAc como eluyente para proporcionar **II-f** en forma de un sólido en un rendimiento de 84%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H).

Síntesis del intermedio II-g: 2-(2-Metoxi-imidazol-1-il)-4-oxazol-5-il-piridina

A una solución de **II-f** (600 mg, 2,07 mmoles) en MeOH/THF seco (1/1, 6 mL) se le añadió a 0°C una solución de NaOMe en MeOH (6,2 mL, 3,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución

saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto **II-g** en forma de un sólido de color pardo pálido con un rendimiento de 98%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

5

Síntesis del intermedio II-h: 4-(2-Cloro-oxazol-5-il)-2-(2-metoxi-imidazol-1-il)-piridina

A una solución del intermedio **II-g** (366 mg, 1,51 mmoles) en THF seco (15 mL) en atmósfera inerte se le añadió gota a gota a -78°C una solución de LiHMDS en THF seco (2,3 mL, 2,27 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. A continuación, se añadió C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (537 mg, 2,27 mmoles) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 0-10%/EtOAc como eluyente para proporcionar el intermedio **II-h** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 74%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 10,4, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H).

10

15

Síntesis del intermedio II-1: 4-Metoximetil-1-metil-2-nitro-benceno

A una solución de NaOMe (1,6 g, 29,63 mmoles) en MeOH seco (40 mL) en atmósfera inerte se le añadió 4-clorometil-1-metil-2-nitro-benceno (5,0 g, 26,94 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y el EtOH se retiró a presión reducida. El producto bruto se extrajo con DCM (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el intermedio **II-1** en forma de un aceite de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 70,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 70,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

20

25

Síntesis del intermedio II-m: 5-Metoximetil-2-metil-fenilamina

A una solución del intermedio **II-1** (4,77 g, 26,32 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O: 9/1 (150 mL) se le añadieron sucesivamente, SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (29,70 g, 131,60 mmoles) y ácido clorhídrico al 37% (15 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El EtOH se eliminó a presión reducida y a la solución acuosa resultante se añadió una solución de NaOH (10 N) hasta pH = 6-7. Después, el producto bruto se extrajo con DCM (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 0 a 30%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el intermedio **II-m** en forma de un aceite de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (s, *J* = 170,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

30

35

Síntesis del intermedio II-i: N-(5-metoximetil-2-metil-fenil)-acetamida

A una solución de **II-m** (2,0 g, 13,23 mmoles) en DCM seco (45 mL) se le añadió sucesivamente NEt<sub>3</sub> (2,3 mL, 15,88 mmoles) y a 0°C AcCl (1,0 mL, 14,55 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con DCM (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 50 a 80%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el intermedio **II-i** en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento de 88% a lo largo de 3 etapas. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 4H).

40

45

Síntesis del intermedio II-j: {5-[2-(2-Metoxi-imidazol-1-il)piridin-4-il]oxazol-2-il}-(5-metoximetil-2-metil-fenil)-amina

A una solución una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (237 mg, 6,16 mmoles) en DMF seca (20 mL) se le añadió gota a gota a 0°C una solución del intermedio **II-i** (595 mg, 3,08 mmoles) en DMF seca (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió una solución del intermedio **II-h** (852 mg, 3,08 mmoles) en DMF seca (20 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces), la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 veces), después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 0 a 20%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el intermedio **II-j** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 44%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 50,1, 3,6 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

55

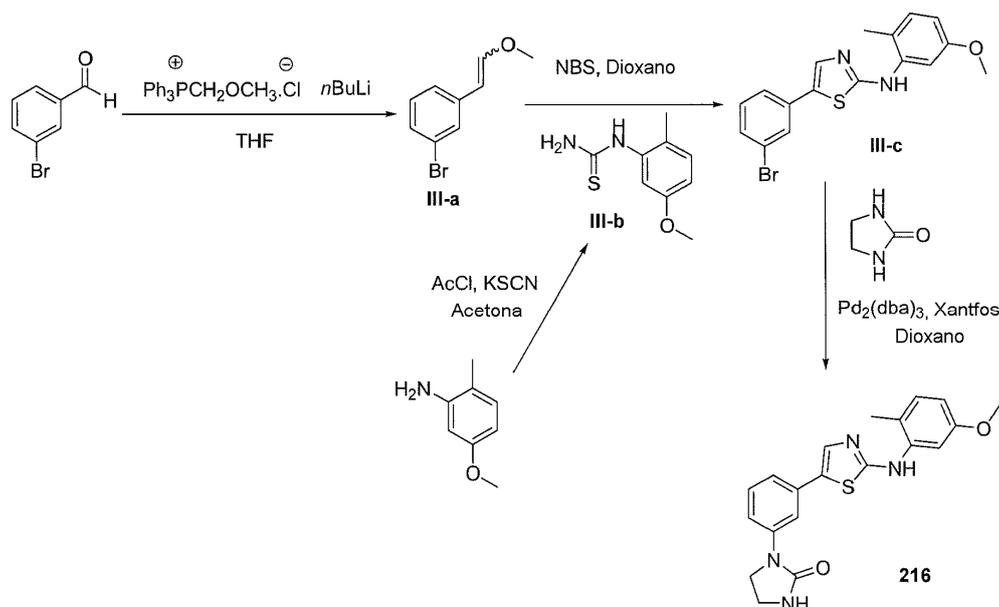
60

Síntesis del ejemplo 215: Hidrocloruro de 1-{4-[2-((5-metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-1,3-dihidro-imidazol-2-ona

A una solución de **II-j** (100 mg, 0,26 mmoles) en dioxano seco (4 mL) se le añadió gota a gota a 0°C una solución de HCl en éter seco (546 µl, 0,55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Después, el disolvente se eliminó a reducir la presión, el producto bruto se trituró con éter y se filtró para proporcionar el compuesto **215** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 57%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10,04 - 9,95 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 40,6$  Hz, 1H), 8,95-8,87 (m, 1H), 8,78 (d,  $J = 70,8$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 216

10 Enfoque sintético del compuesto 216



15 Síntesis del intermedio III-a: 1-Bromo-3-(2-metoxi-vinil)-benceno

15 A una solución de cloruro de (metoximetil)trifosfonio (5,56 g, 16,21 mmoles) en THF seco (13 mL) se le añadió gota a gota en atmósfera inerte a 0°C una solución de *n*BuLi en THF seco (22 mL, 21,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 3-bromobenzaldehído (2,0 g; 10,81 mmoles) en THF seco (20 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 10 a 15%/ciclohexano como eluyente para proporcionar **III-a** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 66%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (s,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,48-7,24 (m, 5H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,06 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 6,19 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 5,75 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

20 Síntesis del intermedio III-b: (5-Metoxi-2-metil-fenil)-tiourea

20 A una solución de KSCN (780 mg, 8,02 mmoles) en acetona (10 mL) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de AcCl (900 µl, 8,02 mmoles) en acetona (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 50°C. Después, se añadió una solución de 5-metoxi-2-metil-anilina (1,0 g, 7,29 mmoles) en acetona (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 min. Se añadió agua y el sólido se filtró, se lavó con más agua y éter para proporcionar un sólido de color blanco. Una solución de este último con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,0 g, 14,58 mmoles) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El MeOH se eliminó a presión reducida y el sólido se lavó con agua y éter para proporcionar **III-b** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 78%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,20 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 8,3, 2,6$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

35 Síntesis del intermedio III-c: [5-(3-bromo-fenil)tiazol-2-il]-(5-metoxi-2-metilfenil)-amina

40 A una solución de **III-a** (300 mg, 1,41 mmoles) en dioxano/agua (1/1, 6 mL) se le añadió NBS (276 mg, 1,55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió **III-b** (277 mg, 1,41 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió agua, seguido de una solución

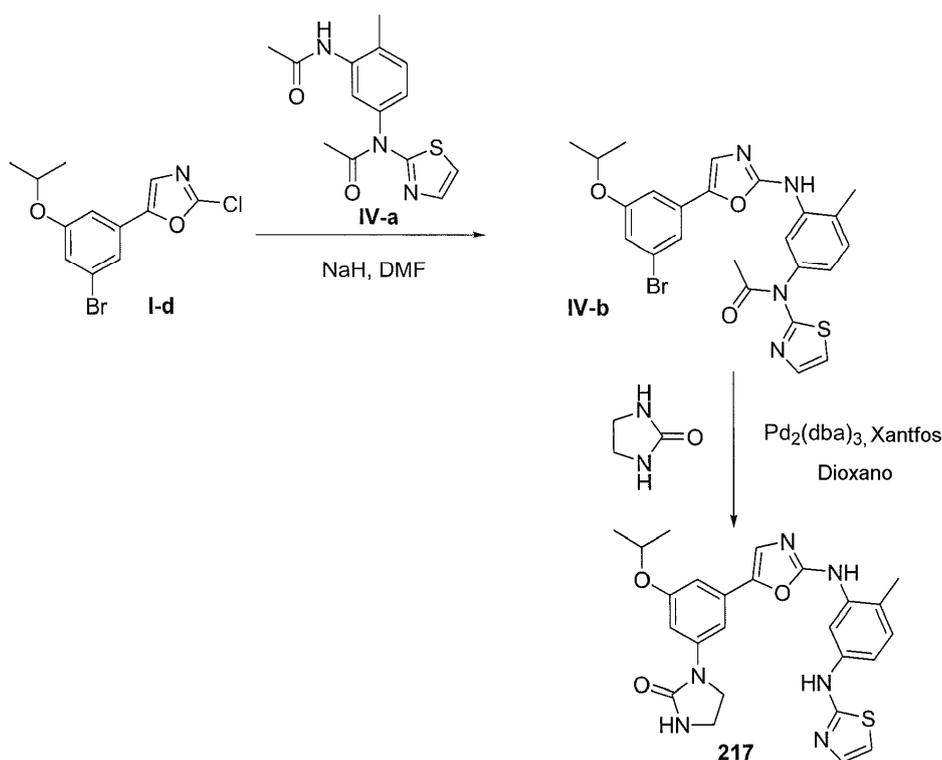
saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc 0-35%/ciclohexano como eluyente para proporcionar **III-c** en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento de 69%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,48 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,54 (d,  $J = 20,1$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 70,6, 0,9$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 70,9, 1,0$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J = 8,3, 2,5$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Síntesis del ejemplo 216: 1-{3-[2-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}imidazolidin-2-ona

En un tubo sellado, a una solución de **III-c** (200 mg, 0,53 mmoles) en dioxano seco (10 mL) se le añadieron sucesivamente 2-imidazolidinona (275 mg, 3,20 mmoles), carbonato de cesio (432 mg, 1,33 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (46 mg, 0,05 mmoles), 4,5-Xantfos (61 mg, 0,11 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante 16 h. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 0-30%/EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto **216** en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de 41%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,29 (t,  $J = 70,9$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,59 (dd,  $J = 80,3, 2,6$  Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

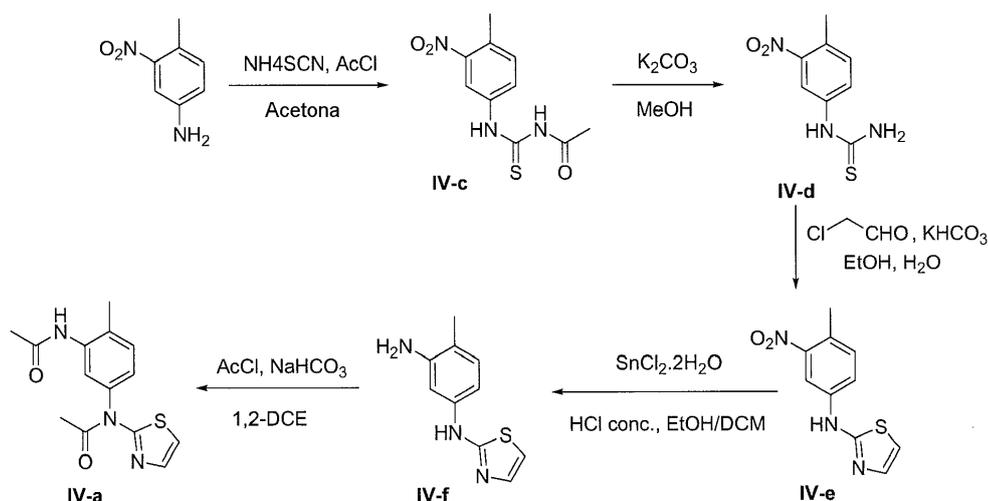
Ejemplo 217

Enfoque sintético de ejemplo 217



25

Enfoque sintético del intermedio IV-a



Síntesis del intermedio IV-c: 1-Acetil-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-tiourea

- 5 A una solución de tiocianato de amonio (1,05 g, 13,85 mmoles) en acetona (21 mL) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,90 ml 12,70 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 4-metil-3-nitroanilina (1,76 g, 11,54 mmoles) en acetona (7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el precipitado se filtró, se lavó con más agua y ciclohexano para proporcionar el compuesto **IV-c** en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento de 50%. (300 MHz, DMSO-)  $\delta$  12,45 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Síntesis del intermedio IV-d: (4-Metil-3-nitro-fenil)-tiourea

- 15 A una solución de **IV-c** (873 mg, 3,45 mmoles) en metanol (5 mL) se le añadió  $K_2CO_3$  (953 mg, 6,90 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (dos veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 0 al 50%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el compuesto **IV-d** en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de 60%. (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,00-7,70 (m, 3H), 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Síntesis del intermedio IV-e: (4-Metil-3-nitro-fenil)-tiazol-2-il-amina

- 25 A una suspensión de **IV-d** (377 mg, 1,79 mmoles) en EtOH (7 mL) se le añadieron una solución de cloroacetaldehído ((1,41 g, 17,93 mmoles) en agua (50% p/p) y  $KHCO_3$  (539 mg, 5,37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3 veces), la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-70%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el compuesto **IV-e** en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de 40%. (300 MHz, DMSO)  $\delta$  10,58 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Síntesis del intermedio IV-f: 4-Metil-N1-tiazol-2-il-benceno-1,3-diamina

- 35 A una solución de **IV-e** (737 mg, 3,13 mmoles) en EtOH/DCM: (30/13 mL) se le añadieron sucesivamente,  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (3,54 g, 15,65 mmoles) y ácido clorhídrico al 37% (3 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El EtOH se eliminó a presión reducida y a la solución acuosa resultante se le añadió una solución de NaOH (10 N) hasta pH = 6-7. Después, el producto bruto se extrajo con DCM (dos veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 0 a 30%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el intermedio **IV-f** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 95%. (300 MHz, DMSO-)  $\delta$  9,74 (s, 1H), 7,18 (d,  $J = 30,7$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,66 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 4,83 (s ancho, 2H), 1,99 (s, 3H).

Síntesis del intermedio IV-a: N-[5-(Acetil-tiazol-2-il-amino)-2-metil-fenil]-acetamida

A una solución de **IV-f** (610 mg, 2,97 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (2,50 g, 29,71 mmoles) en DCE seco (10 mL), se le añadió gota a gota a 0°C cloruro de acetilo (0,634 mL, 8,91 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 h. Después, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con DCM (3 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 30%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el intermedio **IV-a** en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de 75%. (300 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

10 Síntesis del intermedio IV-b: N-{3-[5-(3-Bromo-5-isopropoxi-fenil)-oxazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-N-tiazol-2-il-acetamida

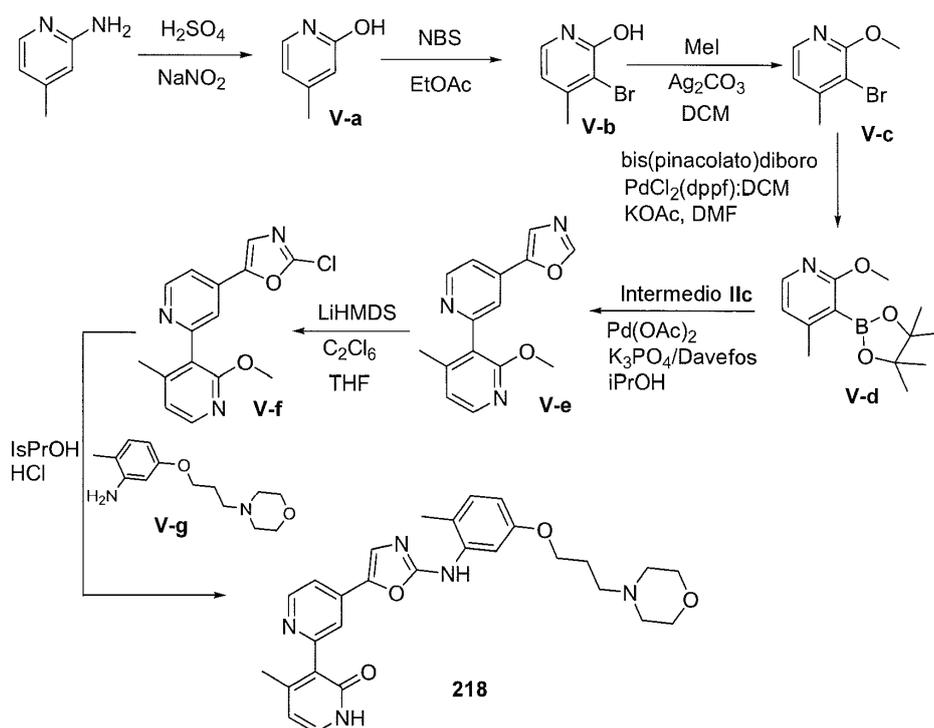
15 A una solución de una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (83 mg, 2,08 mmoles) en DMF seca (3 mL) se le añadió gota a gota a 0°C una solución del intermedio **IV-a** (300 mg, 1,04 mmoles) en DMF seca (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota a 0°C una solución del intermedio **I-d** (328 mg, 1,04 mmoles) en DMF seca (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc (dos veces), la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 veces), después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-35%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el intermedio **IV-b** en forma de un sólido de color beige con un rendimiento de 46%. (300 MHz, DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,42-7,3 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,78 (septeto, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

25 Síntesis del ejemplo 217: 1-(3-Isopropoxi-5-{2-[2-metil-5-(tiazol-2-ilamino)-fenilamino]-oxazol-5-il}-fenil)-imidazolidin-2-ona

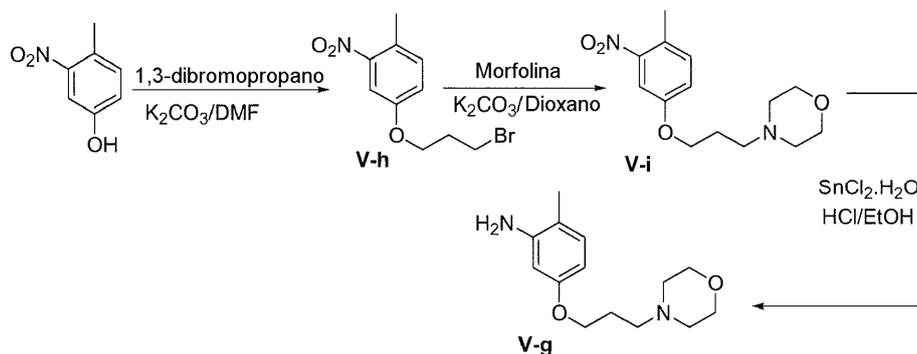
30 En un tubo sellado, a una solución de **IV-b** (219 mg, 0,42 mmoles) en dioxano seco (5 mL), se le añadieron sucesivamente imidazolidin-2-ona (286 mg, 3,36 mmoles), carbonato de cesio (162 mg, 0,50 mmoles), Pd<sub>2</sub>(Dba)<sub>3</sub> (11 mg, 0,01 mmoles), y Xantfos (24 mg, 0,04 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Se añadió agua, el producto bruto se extrajo con EtOAc (dos veces) y la capa orgánica se lavó con agua, después con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc de 50 a 100%/ciclohexano como eluyente para proporcionar el compuesto **217** en forma de un sólido de color beige con un rendimiento de 49%. (300 MHz, DMSO) δ 10,12 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (s ancho, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,8 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).  
(ESI +) *m/z* 491 (M + H)<sup>+</sup>  
Tiempo de retención = 3,13 min (método 2)

40 Ejemplo 218

Enfoque sintético del ejemplo 218



## Enfoque sintético del intermedio V-h



5

## Síntesis del intermedio V-a: 4-Metil-piridin-2-ol

El intermedio **V-a** se preparó utilizando el método de Adger et al, en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, págs. 2791-2796. Un matraz de 1 L que contenía agua (240 mL) se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (32 mL) y se enfrió a 0°C y después se trató con la 2-amino-4-picolina en una porción (30 g, 277 mmoles). Se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (20,6 g, 299 mmoles) en agua (40 mL) durante 1 h de manera que la temperatura interna no subiera por encima de 5°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora después se calentó a 95°C y después de 15 min a esta temperatura se enfrió a temperatura ambiente. La solución se llevó a pH 6-7 con NaOH acuoso al 50% (exotermia) y se extrajo mientras estaba caliente con EtOAc (4 x 120 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un sólido cristalino de color beige (24,5 g, 81%) del intermedio **V-a**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

## Síntesis del intermedio V-b: 3-Bromo-4-metil-piridin-2-ol

Una solución de 4-metil-piridin-2-ol **V-a** (25 g, 229 mmoles) en ácido acético glacial (350 mL) y EtOAc (680 mL) se trató con NBS (37,4 g, 210 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se llevó a pH 8 con amoníaco acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos separados se lavaron con H<sub>2</sub>O/salmuera 1:1 y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron antes de la purificación mediante cromatografía en columna de sílice (EtOH al 1-4%/DCM) para proporcionar el producto deseado **V-b** en forma de un sólido de color blanco (8,66 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 60,6

Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

Síntesis del intermedio V-c : 3-Bromo-2-metoxi-4-metil-piridina

5 Una solución de 3-bromo-4-metil-2-piridona **V-b** (20,20 g, 11,7 mmoles), en DCM (80 mL) se trató con MeI (7,29 mL, 117 mmoles) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,47 g, 23,5 mmoles). El matraz se tapó y se agitó en atmósfera de argón durante 6 días. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 10% en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado **V-c** en forma de un aceite móvil transparente (1,83 g, 80%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (d, J = 50,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

10

Síntesis del intermedio V-d: 2-Metoxi-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina

15 Un tubo sellado en atmósfera de argón seco se cargó con 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina **V-c** (813 mg, 4,02 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,12 g, 4,41 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf):DCM (146 mg, 0,20 mmoles), KOAc (1,18 g, 12,0 mmoles) y DMF seca (10 mL). Después de 1,5 h a 100°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una porción adicional de catalizador (75 mg, 0,092 mmoles). El tubo se selló y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se evaporó el disolvente y la mezcla se recogió en DCM antes de lavar con agua. Los extractos orgánicos separados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron antes de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc de 10% a 20% en ciclohexano) para proporcionar el intermedio V-d en forma de un aceite móvil de color amarillo (2,14 g, 51%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, J = 11,1 Hz, 12H).

20

Síntesis del intermedio V-e: 2'-Metoxi-4'-metil-4-oxazol-5-il-[2,3']bipiridinilo

25 Un matraz secado al horno en atmósfera de argón, se cargó con la 2-bromo-4-oxazol-5-il-piridina (Intermedio **II-c**, 461 mg, 2,07 mmoles), 2-metoxi-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina **V-d** (510 mg, 2,07 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20,82 g, 13,3 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (51 mg, 0,225 mmoles), Davefos (89 mg, 0,225 mmoles) en iPrOH (5 mL) y agua (3 mL). Después de 40 min a 100°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y a continuación se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó antes de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc de 30% a 100% en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado **V-e** en forma de un sólido de color blanquecino (240 mg, 43%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

30

35 Síntesis del intermedio V-f: 4-(2-Cloro-oxazol-5-il)-4'-metil-1'H-[2,3'] bipiridinil-2'-ona

40 La 4-(2-cloro-oxazol-5-il)-4'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona **V-f** se preparó como para **I-d** anterior a partir de 4'-metil-4-oxazol-5-il-1'H-[2,3'] bipiridinil-2'-ona **V-e** (467 mg, 1,74 mmoles) utilizando LiHMDS (1 M en THF, 2,62 mL, 2,62 mmoles) y C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (496 mg, 2,10 mmoles) en THF seco. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOAc de 30% a 50% en ciclohexano) para proporcionar el intermedio **V-f** en forma de un sólido de color blanco (261 mg, 50%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

45

Síntesis del intermedio V-h: 4-(3-Bromo-propoxi)-1-metil-2-nitro-benceno

50 Una solución de 4-metil-3-nitrofenol (1,00 g, 6,53 mmoles) en DMF (6 mL) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,903 g, 6,53 mmoles) y 1,3-dibromopropano (6,63 mL, 65,3 mmoles) y se calentó a 100°C durante 2,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron antes de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOAc al 20% en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado **V-h** en forma de un aceite móvil de color amarillo (1,05 g, 59%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,40-2,24 (m, 2H).

55

Síntesis del intermedio V-i: 4-[3-(4-Metil-3-nitro-fenoxi)propil]-morfolina

60 Una solución de 4-(3-bromo-propoxi)-1-metil-2-nitro-benceno **V-h** (500 mg, 1,82 mmoles) en dioxano seco (30 mL) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,01 g, 7,28 mmoles) y morfolina (319 µl, 3,65 mmoles) y se calentó a 100°C durante 6 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron antes de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOH al 2% en DCM) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo-naranja V-i (356 mg, 70%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 60,3 Hz, 2H), 3,79-3,66 (m, 4H), 2,49 (dt, J = 9,0, 5,1 Hz, 9H), 2,07-1,88 (m, 2H).

Síntesis del intermedio V-g: 2-Metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamina

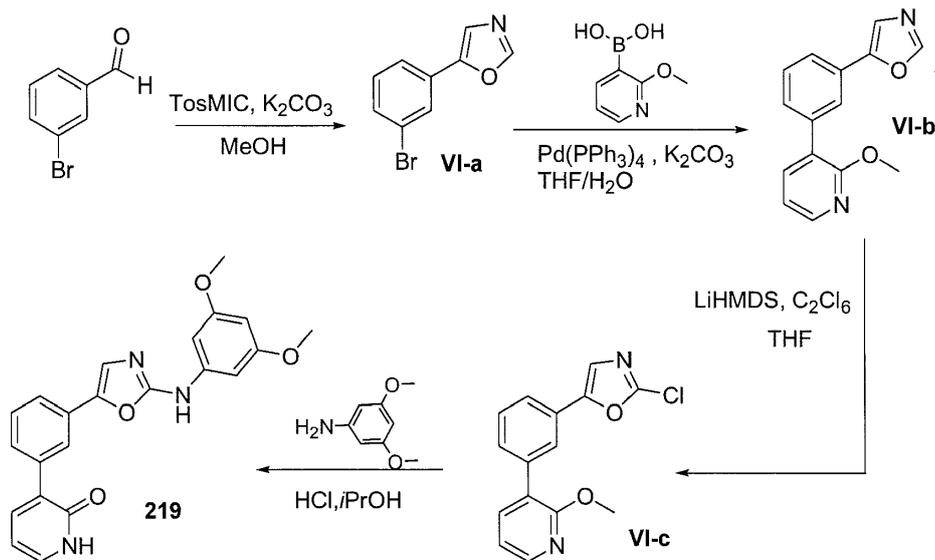
Una solución de la 4-[3-(4-metil-3-nitro-fenoxi) propil]-morfolina **V-i** (350 mg, 1,25 mmoles) en EtOH del 90% (15 mL) se trató con  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,58 g, 6,24 mmoles) y HCl conc. (1,04 mL, 12,5 mmoles) y se calentó a reflujo durante 1 h. La solución enfriada se concentró a presión reducida y se llevó a pH = 8 con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron hasta el producto deseado **V-g** en forma de un aceite viscoso de color amarillo (306 mg, 98%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,92 (d,  $J = 80,8$  Hz, 1H), 6.30 a 6.24 (m, 2H), 3,96 (t,  $J = 60,3$  Hz, 2H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,57-2,42 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (dt,  $J = 13,3, 6,5$  Hz, 3H).

Síntesis del ejemplo 218: 4'-Metil-4-[2-[2-metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'-H-[2,3']bipiridinil-2'-ona

Una solución de 4-(2-cloro-oxazol-5-il)-4'-metil-1'-H-[2,3']bipiridinil-2'-ona **V-f** (50 mg, 0,159 mmoles) en iPrOH (4 mL) se trató con 2-metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)fenilamina **V-g** (48 mg, 0,191 mmoles) y HCl (2 M en éter, 120  $\mu\text{l}$ , 0,240 mmoles) y se calentó a reflujo durante 18 h. La solución se trató con 150  $\mu\text{l}$  adicionales de HCl (2 M en éter, 150  $\mu\text{l}$ , 0,300 mmoles) y se calentó durante otras 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con éter y el precipitado de color blanco se separó mediante filtración para proporcionar el compuesto **218** (31 mg, 39%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  11,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J = 5,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,52 (dd,  $J = 8,3, 2,5$  Hz, 1H), 6,13 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,92 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,56-3,44 (m, 4H), 2,40-2,25 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 2H).  $\text{ESI}^+$  SRA  $m/z$  502 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Tiempo de retención = 1,76 min (método 1).

Ejemplo 219

Enfoque sintético del ejemplo 219



Síntesis del intermedio Vía: 5-(3-bromo-fenil) oxazol

El 5-(3-bromo-fenil)oxazol **VI-a** se preparó como se describe para el intermedio **I-c** utilizando 3-bromo-benzaldehído (10 g, 54 mmoles), TosMIC (12,7 g, 65 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (80,97 g,) en MeOH para proporcionar el intermedio deseado **VI-a** en forma de un sólido de color pardo (12,1 g, 100%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H).

Síntesis del intermedio **VI-b**: 2-Metoxi-3-(3-oxazol-5-il-fenil)-1,2-dihidro-piridina Una mezcla de 5-(3-bromo-fenil)oxazol **VI-a** (1,33 g, 5,94 mmoles), ácido 2-metoxi-3-piridinilborónico (1,00 g, 6,53 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,81 g, 13,1 mmoles) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; eluyendo con EtOAc al 30% en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado **VI-b** en forma de un aceite de color pardo que cristalizó al reposar (1,37 g, 91%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (dd,  $J = 1,8, 5,0$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 60,9$  Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd,  $J = 5,0, 7,2$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Síntesis del intermedio **VI-c**: 3-[3-(2-Cloro-oxazol-5-il)-fenil]-2-metoxi-1,2-dihidro-piridina

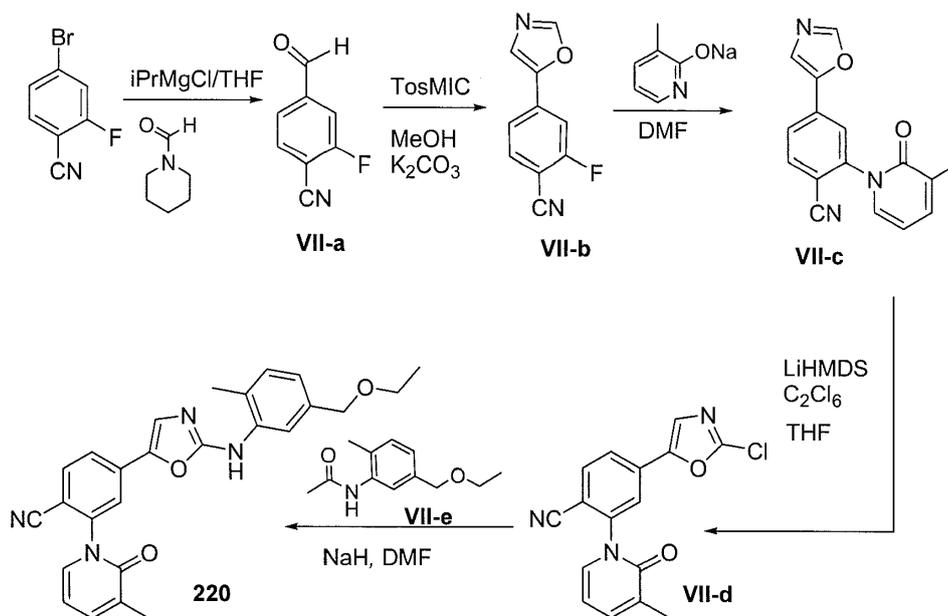
La 3-[3-(2-cloro-oxazol-5-il)-fenil]-2-metoxi-piridina **VI-c** se preparó como para el intermedio **I-d** anterior a partir de 2-metoxi-3-(3-oxazol-5-il-fenil)-piridina (1,37 g, 5,43 mmoles), LiHMDS (1 M en THF, 5,97 mL, 5,97 mmoles) y C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (1,54 g, 6,52 mmoles) en THF seco (50 mL) para proporcionar el producto deseado **VI-c** en forma de un sólido de color blanco después de una purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOAc de 10% a 30% en ciclohexano) (1,24 g, 84%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

Síntesis del ejemplo 219: 3-[3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)oxazol-5-il]-fenil]-1H-piridin-2-ona

La 3-[3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)oxazol-5-il]-fenil]-1H-piridin-2-ona **219** se preparó como para el intermedio **I-f** anterior a partir de la 3-[3-(2-cloro-oxazol-5-il)-fenil]-2-metoxi-piridina **VI-c** (40 mg, 0,150 mmoles) con 3,5-dimetoxianilina (29 mg, 0,190 mmoles) y HCl (2 M en éter, 120 µl, 0,23 mmoles) en iPrOH (4 mL). La mezcla de reacción bruta se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Se formó un precipitado de la mezcla bifásica y se separó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto **219** producto en forma de un sólido de color beige (19 mg, 33%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,86 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,0, 6,9 Hz, 1H), 7,60-7,41 (m, 5H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,32 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,73 (s, 6H). ESI<sup>+</sup> SRA *m/z* 390 (M + H)<sup>+</sup>. Tiempo de retención = 3,45 min (método 1).

Ejemplo 220

Enfoque sintético del ejemplo 220



Síntesis del intermedio VII-a: 2-Fluoro-4-formil-benzonitrilo

Una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 25 mmoles) en THF seco (50 mL) a -10°C en atmósfera de argón se trató con una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 15,0 mL, 30,0 mmoles) gota a gota antes de agitar a esta temperatura durante 3 h. Se añadió gota a gota una solución de *N*-formilpiperidina (3,89 g, 35,0 mmoles) en THF seco (15 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitar durante 1,5 h. La solución resultante se trató con HCl acuoso 4 M (250 ml cada vez) y los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron antes de la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOAc de 30% a 50% en ciclohexano) para proporcionar 2-fluoro-4-formil-benzonitrilo **VII-a** en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,73 g, 73%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,07 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H).

Síntesis del intermedio VII-b: 2-Fluoro-4-oxazol-5-il-benzonitrilo

El 5-(3-bromo-fenil)-oxazol **VII-b** se preparó como se describe para el intermedio **I-c** utilizando 2-Fluoro-4-formil-benzonitrilo **VII-a** (2 g, 13,43 mmoles), TosMIC (2,85 g, 14,77 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,41 g, 1,86 mmoles) en MeOH (40 mL) para proporcionar el intermedio deseado **VII-b** en forma de un sólido de color amarillo (1,46 g, 58%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 6,5 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 3H).

Síntesis del intermedio VII-c: 2-(3-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-oxazol-5-il-benzonitrilo

Una solución de 3-metil-1H-piridin-2-ona (1,43 g, 13,1 mmoles) en EtOH absoluto (100 mL) se trató con KOH (735 mg, 13,1 mmoles) y se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 2 h antes de enfriar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente a presión reducida. El residuo sólido de color naranja se recogió en DMF seca (100 mL) y se trató con 2-fluoro-4-oxazol-5-il-benzonitrilo **VII-b** (20,24 g, 11,9 mmoles) y se agitó a 100°C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc al 50% en ciclohexano) para proporcionar el intermedio **VII-c** deseado en forma de un sólido de color blanquecino (2,55 g, 77%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,99 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H).

Síntesis del intermedio VII-d: 4-(2-cloro-oxazol-5-il)-2-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo

Una solución del 2-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-oxazol-5-il-benzonitrilo **VII-c** (2,55 g, 9,19 mmoles) en THF destilado seco (160 mL) a -78°C en atmósfera de argón se trató gota a gota con LiHMDS (1 M en THF, 11,0 mL, 11,0 mmoles) para proporcionar una suspensión opaca de color amarillo. Después de 1 h a esta temperatura, se añadió C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (3,26 g, 13,8 mmoles) en una porción y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Esta mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOAc al 50% en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado **VII-d** en forma de un sólido de color rosa (1,51 g, 52%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H).

Síntesis del intermedio VII-e: N-(5-etoximetil-2-metil-fenil)-acetamida

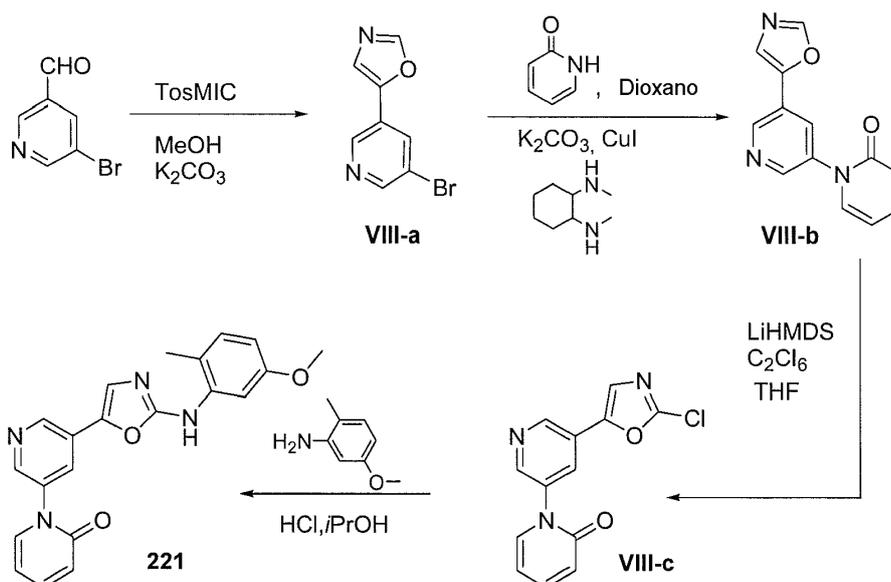
La N-(5-etoximetil-2-metil-fenil)-acetamida **VII-e** se preparó como se describe para el intermedio **II-i** utilizando 5-etoximetil-2-metil-fenilamina **I-e** (5 g, 30,26 mmoles), trietilamina seca (12,23 mL), DCM (60 mL) y AcCl (4,32 mL) para proporcionar el intermedio **VII-e** deseado en forma de un sólido de color blanco (5,39 g, 86%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Síntesis del ejemplo 220: 4-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-2-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo

Una mezcla de N-(5-etoximetil-2-metil-fenil)-acetamida **VII-e** (74 mg, 0,361 mmoles), THF seco (3 mL) y NaH (60% en aceite, 29 mg 0,722 mmoles) en atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota a 0°C una suspensión de 4-(2-cloro-oxazol-5-il)-2-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrilo **VII-d** (75 mg, 0,241 mmoles) en THF seco (3 mL) antes de calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOAc al 50% en ciclohexano) para proporcionar el producto **220** deseado en forma de un sólido de color rosa (61 mg, 56%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,68 (m, 4H), 7,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

### **Ejemplo 221**

#### **Enfoque sintético del ejemplo 221**



#### Síntesis del intermedio VIII-a: 3-Bromo-5-oxazol-5-il-piridina

- 5 El 5-(3-bromo-fenil)oxazol **VIII-a** se preparó como se describe para el intermedio **I-c** utilizando 2-5-bromo-piridina-3-carbaldehído (0,260 g, 1,4 mmoles), TosMIC (0,273 g, 1,54 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,580 g, 4,2 mmoles) en MeOH (15 mL) para proporcionar el intermedio deseado **VIII-a** en forma de un sólido de color beige (0,16 g, 50%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-) δ 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

#### 10 Síntesis del intermedio VIII-b: 5'-Oxazol-5-il-[1,3']bipiridinil-2-ona

- A un tubo sellado secado en horno que contenía una solución de 3-bromo-5-oxazol-5-il-piridina **VIII-a** (1,00 g, 4,44 mol) en 1,4-dioxano desgasificado (20 mL) se le añadió 2-hidroxipiridina (507 mg, 5,33 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 g, 1,78 mmoles), CuI (169 mg, 0,899 mmoles) y *rac-trans*-N,N-dimetilciclohexanodiamina (280 µl, 1,78 mmoles). El tubo se lavó abundantemente con argón y se selló, a continuación se calentó en un baño de aceite a 120°C durante la noche. Después de enfriar a RT, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 1,4-dioxano. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOH de 2% a 5% en DCM) para proporcionar el producto deseado **VIII-b** en forma de un sólido de color beige (752 mg, 71%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,8, 6,6, 1,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,7 Hz, 1H).

#### Síntesis del intermedio VIII-c: 5'-(2-cloro-oxazol-5-il)-[1,3']bipiridinil-2-ona

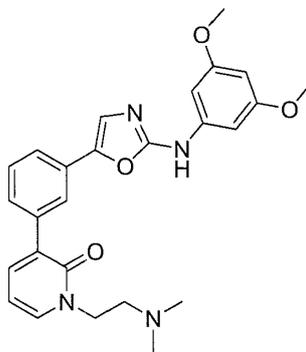
- 25 La 5'-(2-cloro-oxazol-5-il)-[1,3']bipiridinil-2-ona **VIII-c** se preparó como se describe para **I-d** anterior a partir de 5'-oxazol-5-il-[1,3']bipiridinil-2-ona **VIII-d** (740 mg, 3,09 mmoles) utilizando LiHMDS (1 M en THF, 4,64 mL, 4,64 mmoles) y C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (1,10 g, 4,64 mmoles) en THF seco. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOH de 2% a 5% en DCM) para proporcionar el producto deseado **VIII-c** en forma de un sólido de color blanco (393 mg, 47%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,34 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H).

#### 30 Síntesis del ejemplo 221: 5'-[2-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)oxazol-5-il]-[1,3']bipiridinil-2-ona

- 35 La 5'-[2-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)oxazol-5-il]-[1,3']bipiridinil-2-ona **221** se preparó como se describe para **I-f** anterior a partir de 5'-(2-cloro-oxazol-5-il)-[1,3']bipiridinil-2-ona **VIII-c** (68 mg, 0,250 mmoles), y 5-metoxi-2-metilaminina (35 mg, 0,250 mmoles) en *i*-PrOH (3 mL) para proporcionar el compuesto del título **221** después de la cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con EtOH de 2 a 5% en DCM) en forma de un sólido de color naranja (28 mg, 30%). (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). ESI<sup>+</sup> SRA *m/z* 375 (M + H)<sup>+</sup>. Tiempo de retención = 2,99 min (método 1).

## Ejemplo 222

Síntesis del ejemplo 222: 3-{3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona

**222**

5

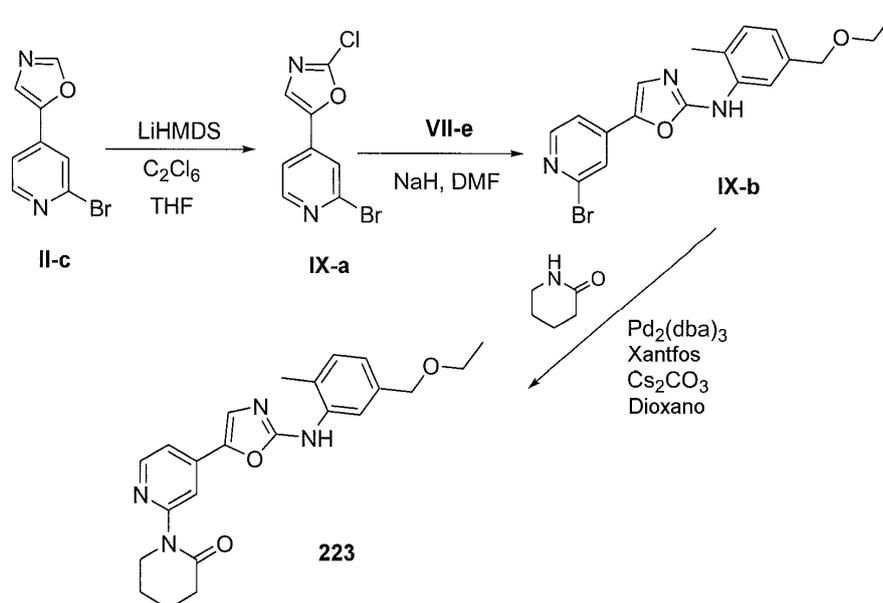
Una mezcla de 3-{3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona **219** (39 mg, 0,10 mmoles), (2-cloro-etil)-dimetil-amina (17,5 mg, 0,11 mmoles),  $K_2CO_3$  (31 mg, 0,22 mmoles) y yoduro de potasio (19 mg, 0,11 mmoles) en DMF (4 mL) se calentó a 50°C durante 16 h. Después de la evaporación de la DMF, la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $Al_2O_3$ ; eluyendo con EtOH al 1% en DCM) para proporcionar el producto deseado **222** en forma de un sólido de color amarillo (23 mg, 50%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  10,32 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 6,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,58-7,31 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,07 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,73 (s, 6H), 2,55 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,20 (s, 6H). ESI<sup>+</sup> SRA  $m/z$  461 (M + H)<sup>+</sup>. Tiempo de retención = 2,90 min (método 1).

15

## Ejemplo 223

Enfoque sintético del ejemplo 223

20



Síntesis del intermedio IX-a: 2-Bromo-4-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridina

La 2-bromo-4-(2-cloro-oxazol-5-il)-piridina **IX-a** se preparó como por ejemplo **I-d** utilizando 2-Bromo-4-oxazol-5-il-piridina (450 mg, 2 mmoles), LiHMDS (2,2 mL, 2,2 mmoles) y  $C_2Cl_6$  (568 mg, 2,4 mmoles) en THF para proporcionar el Intermedio **IX-a** en forma de un sólido de color amarillo-naranja (465 mg, 90%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,43 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H).

Síntesis del intermedio IX-b: [5-(2-Bromo-piridin-4-il)oxazol-2-il]-(5-etoximetil-2-metil-fenil)-amina

30

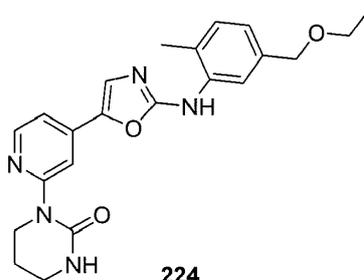
La [5-(2-bromo-piridin-4-il)oxazol-2-il]-(5-etoximetil-2-metil-fenil)-amina **IX-b** se preparó como para el ejemplo **220** utilizando el intermedio **VII-e** (169 mg, 0,65 mmoles), N-(5-etoximetil-2-metil-fenil)-acetamida (162 mg, 0,78 mmoles) y NaH (65 mg, 1,6 mmoles) en DMF para proporcionar el Intermedio **IX-b** en forma de un sólido de color amarillo (162 mg, 64%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 70,6$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 70,7$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,58 (q,  $J = 70,0$  Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 70,0$  Hz, 3H).

Síntesis del ejemplo 223: 4'-[2-(5-etoximetil-2-metil-fenilamino)oxazol-5-il]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2]bipiridinil-2-ona

Una mezcla del intermedio **IX-b** (51 mg, 0,13 mmoles),  $\delta$ -valerolactama (16 mg, 0,16 mmoles), carbonato de cesio (60 mg, 0,18 mmoles),  $Pd_2(Dba)_3$  (4 mg, 0,004 mmoles) y Xantfos (7 mg, 0,012 mmoles) en dioxano (2,5 mL) se calentó a reflujo durante 1 h, hasta que no quedó sustancia de partida (reacción controlada mediante TLC). A continuación, la mezcla de reacción se evaporó, y el aceite bruto se cromatografió directamente ( $SiO_2$ , eluyendo con EtOH al 1-10% en DCM) para proporcionar ejemplo **223** en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 42%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 7,05 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,57 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). ESI<sup>+</sup> SRA  $m/z$  407 (M + H)<sup>+</sup>. Tiempo de retención = 3,48 min (método 1).

Ejemplo 224

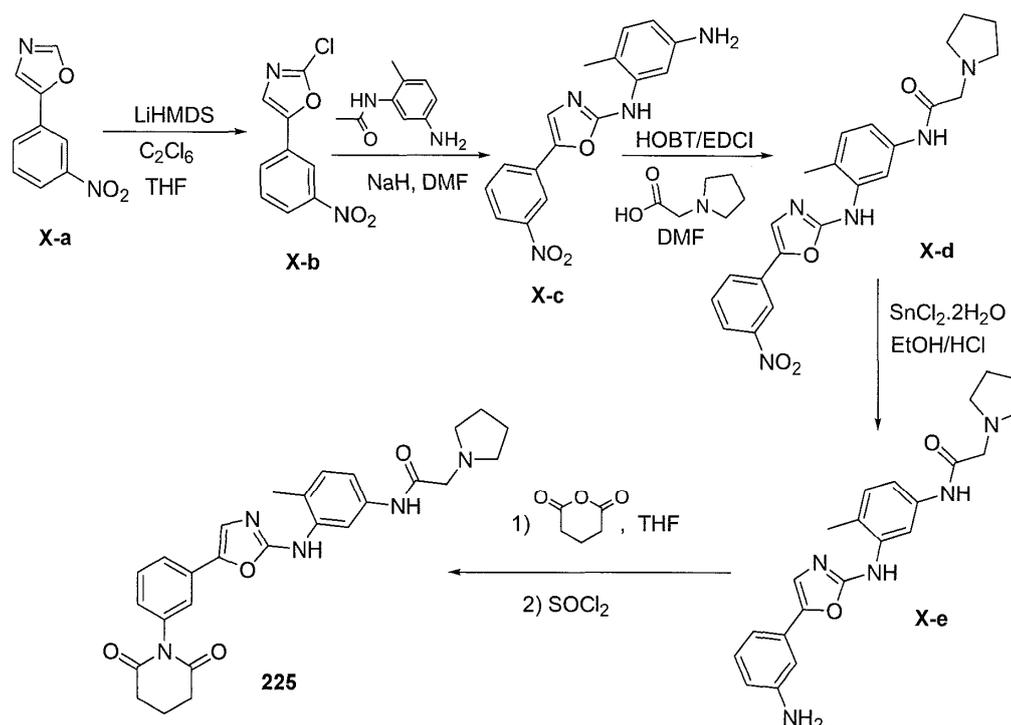
Síntesis del ejemplo 224: 1-{4-[2-((5-etoximetil)-2-metil-fenilamino)oxazol-5-il]piridin-2-il}tetrahidro-pirimidin-2-ona



Una mezcla del intermedio **IX-b** (50 mg, 0,13 mmoles), N,N'-trimetilenurea (130 mg, 1,3 mmoles), carbonato de cesio (46 mg, 0,14 mmoles),  $Pd_2(Dba)_3$  (4 mg, 0,004 mmoles) y Xantfos (7 mg, 0,012 mmoles) en dioxano (2,5 mL) se calentó a reflujo durante 1h 30. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en acetato de etilo, se lavó varias veces con agua, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El aceite bruto se sometió a cromatografía ( $SiO_2$ , Eluyendo con EtOH al 1-10% en DCM) para proporcionar el ejemplo **224** en forma de un sólido de color amarillo-naranja (16 mg, 31%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 7,00-6,86 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,47 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,80 (m, 2H), 1,14 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

Ejemplo 225

Enfoque sintético del ejemplo 225



Síntesis del intermedio X-a: 5-(3-Nitro-fenil)oxazol

- 5 El intermedio **X-a** se preparó como para el ejemplo I-c utilizando 3-nitrobenzaldehído (4 g, 26 mmoles), TosMIC (5,7 g, 29 mmoles) y  $K_2CO_3$  (4,4 g, 32 mmoles) en MeOH para proporcionar el intermedio **X-a** en forma de un sólido de color amarillo (4,7 g, 93%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 8,50 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,21 (ddd,  $J = 8,2, 2,3, 1,0$  Hz, 1H), 8,17 (ddd,  $J = 7,8, 1,6, 1,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

10 Síntesis del intermedio X-b: 2-Cloro-5-(3-nitro-fenil)oxazol

- 15 El intermedio **X-b** se preparó como para el ejemplo I-d utilizando el intermedio **X-a** (3,2 g, 17 mmoles), LiHMDS (20,2 mL, 20 mmoles) y  $C_2Cl_6$  (4,78 g, 20 mmoles) en THF para proporcionar el intermedio deseado **X-b** en forma de un sólido de color amarillo (3,13 g, 82%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,80 (td,  $J = 8,1, 1,9$  Hz, 1H).

Síntesis del intermedio X-c: 4-Metil-N3-[5-(3-nitro-fenil)oxazol-2-il]-benceno-1,3-diamina

- 20 El intermedio **X-c** se preparó como para el ejemplo 220 utilizando el intermedio **X-b** (448 mg, 2 mmoles), N-(5-amino-2-metil-fenil)-acetamida (394 mg, 2,4 mmoles) y NaH (160 mg, 4 mmoles) en THF para proporcionar el Intermedio **X-c** en forma de un sólido de color naranja (236 mg, 64%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

25 Síntesis del intermedio X-d: N-{4-metil-3-[5-(3-nitro-fenil)-oxazol-2-ilamino]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- 30 Una mezcla del intermedio **X-c** (226 mg, 0,72 mmoles), hidrocloreto de ácido 1-pirrolidinilacético (158 mg, 0,94 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (148 mg, 1,1 mmoles), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (252 mg, 1,3 mmoles) y  $Net_3$  (360  $\mu$ l, 2,6 mmoles) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. a continuación, se evaporó la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró hasta un volumen mínimo para permitir la cristalización. El compuesto del título se recogió mediante filtración para proporcionar el producto intermedio **X-d** en forma de un sólido de color amarillo (224 mg, 72%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,26 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,63-2,54 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 4H).

Síntesis del intermedio X-e: N-{3-[5-(3-amino-fenil)oxazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

Una mezcla del intermedio **X-d** (220 mg, 0,52 mmoles),  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (590 mg, 2,6 mmoles) y ácido clorhídrico

concentrado (735  $\mu$ l, 5,2 mmoles) en una mezcla de etanol/agua (9 ml/1 mL) se agitó a 40°C durante 4 h. a continuación, se evaporó la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y NaOH acuoso. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El aceite bruto se sometió a cromatografía (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, eluyendo con EtOH al 0,5% en DCM) para proporcionar el intermedio **X-e** en forma de un sólido de color amarillo-beige (147 mg, 72%).  
 5 RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,68 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,67-2,56 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 4H).

10 Síntesis del ejemplo 225: N-(3-{5-[3-(2,6-Dioxo-piperidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

A una solución del intermedio **X-e** (70 mg, 0,18 mmoles) en THF anhidro (4 mL) bajo argón a 0°C se le añadió anhídrido glutárico (20 mg, 0,18 mmoles) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se calentó a reflujo durante la noche. El sólido formado se recogió mediante filtración, después se lavó con THF y éter dietílico, para proporcionar un sólido de color blanco (52 mg), que se trató en 1,2-dicloroetano anhidro (8 mL) con SOCl<sub>2</sub> (30  $\mu$ l, 0,4 mmoles) durante un período de 10 min. La mezcla se calentó a reflujo durante al menos 4 h, hasta que no quedó sustancia de partida, después se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, eluyendo con EtOH de 0,5 a 1% en DCM) para proporcionar el compuesto **225** en forma de un sólido de color beige (23 mg, 45%).  
 15 RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,96 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,63-2,56 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (s, 4H).

25 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado anteriormente.

Tal composición farmacéutica se puede adaptar para su administración oral, y se puede formular utilizando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas. Tales portadores posibilitan que las composiciones farmacéuticas sean formuladas como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, y similares, para la ingestión por el paciente. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos a preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Los detalles adicionales sobre las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.).  
 30

La composición de la invención también puede adoptar la forma de una composición farmacéutica o cosmética para administración tópica.  
 40

Tales composiciones se pueden presentar en forma de un gel, pasta, pomada ungüento, crema, loción, suspensión líquida acuosa, soluciones acuosas-alcohólicas, u oleosas, o dispersiones de tipo loción o suero, o geles anhidros o lipófilos, o emulsiones de consistencia líquida o semisólida de tipo lechoso, obtenidas mediante dispersión de una fase grasa en una fase acuosa o viceversa, o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semi-sólida del tipo crema o gel, o alternativamente de 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.  
 45

La composición de acuerdo con la invención comprende cualquier ingrediente comúnmente utilizado en dermatología y cosmética. Puede comprender al menos un ingrediente seleccionado de entre agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, agentes activos hidrófilos o lipófilos, conservantes, emolientes, polímeros aumentadores de la viscosidad, humectantes, tensioactivos, conservantes, antioxidantes, disolventes, y cargas, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, agentes pantalla, bactericidas, absorbentes de olor y materia colorante.  
 50

En cuanto a los aceites que se pueden utilizar en la invención, se pueden mencionar 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 se pueden utilizar alcoholes grasos, ácidos grasos (ácido esteárico) y ceras (parafina, carnauba, cera de abeja) como sustancias grasas.  
 55

En cuanto a los emulsionantes, se puede utilizar en la invención glicerol, polisorbato, glicéridos, y PEG.  
 60

En cuanto a los agentes gelificantes hidrófilos, se pueden mencionar polímeros de carboxivinilo (carbómero), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/alquilacrilato, poli(acrilamidas), polisacáridos tales como hidroxipropilcelulosa, arcillas y gomas naturales, y en cuanto a los gelificantes lipófilos, se pueden mencionar arcillas modificadas tales como bentonitas, sales metálicas de ácidos grasos tales como estearatos de aluminio y sílice

hidrófoba, o alternativamente etilcelulosa y polietileno.

En cuanto a los agentes hidrófilos activos, se pueden utilizar proteínas o productos hidrolizados de proteínas, aminoácidos, polioles, urea, alantoína, azúcares y derivados de azúcares, vitaminas, almidón y extractos de plantas, en particular los de Aloe vera.

En cuanto a los agentes activos lipófilos, se pueden utilizar retinol (vitamina A) y sus derivados, tocoferol (vitamina E) y sus derivados, ácidos grasos esenciales, ceramidas, y aceites esenciales. Estos agentes añaden características humectantes o suavizantes de la piel adicionales cuando se utilizan.

Además, se puede incluir en la composición un tensioactivo con el fin de proporcionar una penetración más profunda del compuesto capaz de agotar los mastocitos, por ejemplo en forma de un inhibidor de tirosina quinasa, preferentemente un inhibidor de c-kit.

Entre los ingredientes contemplados, la invención abarca agentes aumentadores de la penetración seleccionados por ejemplo del grupo que consiste en aceite mineral, agua, etanol, triacetina, glicerina y propilenglicol; agentes de cohesión seleccionados por ejemplo del grupo que consiste en poliisobutileno, acetato de polivinilo y poli(alcohol vinílico), y agentes espesantes.

Los métodos químicos de mejora de la absorción tópica de fármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos con propiedades mejoradoras de la penetración incluyen lauril sulfato de sodio (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, pp. 263-69, 1973), óxido de lauril amina (Johnson et. al., US 4.411.893), azona (Rajadhiaksha, documento US 4.405.616 y 3.989.816) y decilmetil sulfóxido (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 aumento de la polaridad del grupo de cabeza en las moléculas anfóteras aumenta sus propiedades potenciadores de la penetración pero a expensas de aumentar sus propiedades irritantes de la piel (Cooper, E. R. y Berner, B., "Interaction of Surfactants with Epidermal Tissues: Physicochemical Aspects," Surfactant Science Series, V. 16, Reiger, M. M. ed. (Marcel Dekker, Inc.) pp. 195-210, 1987).

Una segunda clase de potenciadores químicos son referidos generalmente como co-disolventes. Estos materiales se absorben por vía tópica con relativa facilidad, y, mediante una variedad de mecanismos, logran la potenciación de la penetración para algunos fármacos. El etanol (Gale et. al., Patente de los Estados Unidos Núm. 4.615.699 y Campbell et. al., Patentes de los Estados Unidos Núm. 4.460.372 y 4.379.454), dimetilsulfóxido (documento US 3.740.420 y 3.743.727 y documento US 4.575.515) y los derivados de glicerina (documento US 4.322.433) son algunos ejemplos de compuestos que han demostrado una capacidad para mejorar la absorción de diversos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar destinados a la administración en forma de una formulación en aerosol para dirigirse a zonas del tracto respiratorio de un paciente.

Los dispositivos y las metodologías para la entrega de ráfagas en aerosol de una formulación de un fármaco se describen en el documento US 5.906.202. Las formulaciones son preferentemente soluciones, p. ej., soluciones acuosas, soluciones etanoicas, soluciones acuosas/etanoicas, soluciones salinas, suspensiones coloidales y suspensiones microcristalinas. Por ejemplo, las partículas aerosolizadas comprenden el ingrediente activo mencionado anteriormente y un portador, (p. ej., un fármaco respiratorio farmacéuticamente activo y un portador) que se forman impeliendo la formulación a través de una boquilla, cuya boquilla está preferiblemente en forma de una membrana porosa flexible. Las partículas tienen un tamaño que es suficientemente pequeño de manera que cuando se forman las partículas éstas permanecen suspendidas en el aire durante una cantidad suficiente de tiempo de manera que el paciente puede inhalar las partículas en los pulmones del paciente.

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

- sistemas de gas líquido (se utiliza un gas licuado como gas propelente (p. ej., FCHC de bajo punto de ebullición o propano, butano) en un recipiente a presión,
- aerosol en suspensión (las partículas de sustancia activa están suspendidas en forma sólida en la fase de propelente líquido),
- se utiliza el sistema de gas a presión (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 dichas solución o dispersión son atomizadas en un aerosol, es decir, distribuidas de manera extremadamente fina en un gas portador. Esto es técnicamente posible por ejemplo

en forma de paquetes de gases propelentes de aerosoles, aerosoles de bomba u otros dispositivos conocidos per se para la nebulización de líquido y la atomización de sólido que, en particular, permiten una dosificación individual exacta.

- 5 Por lo tanto, la invención también se refiere a dispositivos de aerosol que comprenden el compuesto definido más arriba y dicha formulación, preferiblemente con válvulas de dosis medidas.

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

- 10 A este respecto, los portadores farmacéuticamente aceptables para la administración del compuesto a las superficies de las mucosas nasales serán apreciados fácilmente por el experto normal en la técnica. Estos portadores se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences" 16ª edición, 1980, Ed. Por Arthur Osol.

- 15 La selección de portadores apropiados depende del tipo concreto de administración que se contemple. Para la administración a través del tracto respiratorio superior, la composición se puede formular en una solución, p. ej., agua o solución salina isotónica, tamponada o no tamponada, o como una suspensión, para administración intranasal en forma gotas o en forma de un aerosol. Preferentemente, dichas soluciones o suspensiones son isotónicas respecto a las secreciones nasales y de aproximadamente el mismo pH, que varía por ejemplo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,4 o, de pH 6,0 a 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, Id. en la página 1445). Por supuesto, el experto en la técnica puede determinar fácilmente un contenido salino adecuado y el pH para un portador acuoso inocuo para administración nasal y/o respiratoria superior.

- 25 Los portadores intranasales comunes incluyen geles nasales, cremas, pastas o pomadas con una viscosidad, p. ej., de aproximadamente 10 a aproximadamente 3.000 cps, o de aproximadamente 2.500 a 6.500 cps, o más, también se pueden utilizar para proporcionar un contacto más sostenido con la superficies de las mucosas nasales. Tales formulaciones viscosas portadoras pueden basarse, simplemente a modo de ejemplo, en alquilcelulosas y/u otros portadores biocompatibles de elevada viscosidad bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, citada más arriba. Una alquilcelulosa preferida es, por ejemplo, metilcelulosa a una concentración que oscila de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 o más mg por 100 ml de portador. Una concentración más preferida de metilcelulosa es, simplemente a modo de ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente mg por 100 ml de portador.

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

- 40 Un dispensador de dosis unitaria previamente medida incluye un dispositivo de gotero o de pulverización que contiene una solución o suspensión para la administración en forma de gotas o a medida que se prepara una pulverización que contiene una o más dosis del fármaco que se vaya a administrar y es otro objeto de la invención. La invención también incluye un kit que contiene una o más unidades de dosis deshidratadas del compuesto, junto con las sales y/o agentes tamponadores, conservantes, colorantes y similares necesarios, listos para la preparación de una solución o suspensión mediante la adición de una cantidad adecuada de agua.

- 50 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con la transducción de c-kit no regulada.

- Más concretamente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, pérdida ósea, cánceres tales como leucemia y GIST, angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), cistitis intersticial, mastocitosis, enfermedades por infecciones, trastornos metabólicos, fibrosis, diabetes y trastornos del SNC que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado anteriormente a un mamífero que necesite tal tratamiento.

- 60 Los compuestos descritos anteriormente son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción de c-kit no regulada, incluyendo, pero no limitadas a:

- enfermedades neoplásicas tales como la mastocitosis, mastocitoma canino, tumores sólidos, tumor estromal gastrointestinal humano ("GIST"), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico,

- leucemia mielógena crónica, carcinomas colorrectales, carcinomas gástricos, tumores estromales gastrointestinales, cánceres testiculares, glioblastomas, tumores sólidos y astrocitomas.
- angiogénesis tumoral.
  - enfermedades metabólicas tales como la diabetes mellitus y sus complicaciones crónicas; obesidad; diabetes tipo II; hiperlipidemias y dislipidemias; aterosclerosis; hipertensión; y enfermedades cardiovasculares.
  - enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea e inflamación de la piel por picadura de insecto e infestación por parásitos chupadores de sangre.
  - cistitis intersticial.
  - pérdida de hueso (osteoporosis).
  - enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, conjuntivitis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas.
  - enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y poliartritis, 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.
  - enfermedad de injerto contra anfitrión o rechazo del injerto en cualquier trasplante de órganos incluyendo riñón, páncreas, hígado, corazón, pulmón y médula ósea.
  - Otras enfermedades autoinmunitarias abarcadas por la invención hepatitis crónica activa y síndrome de fatiga crónica.
  - trastornos con ampollas subepidérmicas tales como pénfigo.
  - Vasculitis.
  - Infección por VIH.
  - enfermedades asociadas con la disfunción de los melanocitos tales como la hipermelanosis resultante de la disfunción de los melanocitos y que incluye léntigos, lentigo solar y senil, melanosis de Dubreuilh, lunares, así como melanomas malignos. En este sentido, la invención abarca el uso de los compuestos definidos anteriormente para la fabricación de un medicamento o una composición cosmética para el blanqueamiento de la piel humana.
  - trastornos del SNC tales como trastornos psiquiátricos, migraña, dolor, pérdida de memoria y degeneración de células nerviosas. Más concretamente, el método de acuerdo con la invención es útil para el tratamiento de los siguientes trastornos: Depresión incluyendo trastorno distímico, trastorno ciclotímico, depresión bipolar, grave o "melancólica" depresión, depresión atípica, depresión refractaria, depresión estacional, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome post-menopausia, otros síndromes como lentitud mental y pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación, autodesprecio, disminución de la libido, dolor incluyendo, dolor agudo, dolor postoperatorio, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, neuropático dolor, síndromes de dolor psicógeno, trastornos de ansiedad incluyendo ansiedad asociada a hiperventilación y arritmias cardíacas, trastornos fóbicos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, emergencias psiquiátricas tales como ataques de pánico, incluyendo psicosis, trastornos delirantes, trastornos de conversión, fobias, manía, delirio, episodios disociativos que incluyen amnesia disociativa, fuga disociativa y trastorno de identidad disociativo, despersonalización, catatonia, convulsiones, emergencias psiquiátricas severas que incluyen comportamiento suicida, auto-abandono, comportamiento violento o agresivo, trauma, personalidad limítrofe, y psicosis aguda, esquizofrenia que incluye esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica y esquizofrenia indiferenciada,
  - enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedades priónicas, Enfermedad de la Neurona Motora (ENM), y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).
  - los trastornos por uso de sustancias a los que se refiere la presente memoria incluyen, pero no se limitan a drogadicción, abuso de fármacos, habituación a las drogas, la drogodependencia, síndrome de abstinencia y sobredosis.
  - Isquemia cerebral.
  - Fibrosis.
  - Distrofia muscular de Duchenne.

Con respecto a la mastocitosis, la invención contempla los compuestos definidos anteriormente para el tratamiento de las diferentes categorías que se pueden clasificar de la siguiente manera:

La categoría I está compuesta por dos subcategorías (IA y IB). La categoría IA está constituida por enfermedades en las que la infiltración de mastocitos está estrictamente localizada en la piel. Esta categoría representa la forma más frecuente de la enfermedad e incluye: i) urticaria pigmentosa, la forma

más común de mastocitosis cutánea, en particular encontrada en los niños, ii) mastocitosis cutánea difusa, iii) mastocitoma solitario y iv) algunos subtipos raros como mastocitosis bullosa, eritrodérmica y telangiectásica. Estas formas se caracterizan por su excelente pronóstico con remisiones espontáneas en niños y un curso muy indolente en adultos. La supervivencia a largo plazo de esta forma de la enfermedad es generalmente comparable a la de la población normal y la traslación a otra forma de mastocitosis es rara. La categoría IB está representada por la enfermedad sistémica indolente (SM) con o sin afectación cutánea. Estas formas son mucho más habituales en adultos que en niños. El curso de la enfermedad es a menudo indolente, pero a veces se pueden producir signos de mastocitosis agresiva o maligna, dando lugar al deterioro progresivo de la función del órgano.

La categoría II incluye la mastocitosis con un trastorno hematológico asociado, tal como un síndrome mieloproliferativo o mielodisplásico, o leucemia aguda. Estas mastocitosis malignas no implican usualmente la piel. La progresión de la enfermedad depende generalmente del tipo de trastorno hematológico asociado que condiciona el pronóstico.

La categoría III está representada por la mastocitosis sistémica agresiva en la que la infiltración masiva de múltiples órganos por mastocitos anormales es común. En los pacientes que siguen este tipo de curso clínico agresivo, las características de la sangre periférica que sugieren un trastorno mieloproliferativo son más prominentes. La progresión de la enfermedad puede ser muy rápida, similar a la leucemia aguda, o algunos pacientes pueden mostrar un tiempo de supervivencia más largo.

Por último, la categoría IV de mastocitosis incluye la leucemia de mastocitos, que se caracteriza por la presencia de mastocitos circulantes y progenitores de mastocitos que representan más de 10% de los glóbulos blancos de la sangre. Esta entidad representa probablemente el tipo más raro de leucemia en los seres humanos, y tiene un pronóstico muy malo, similar a la variante de progresión rápida de la mastocitosis maligna. La leucemia de mastocitos puede ocurrir ya sea *de novo* o como la fase terminal de la urticaria pigmentosa o la mastocitosis sistémica.

La invención contempla también un compuesto de fórmula (I) para su uso en el método representado para el tratamiento de las infecciones bacterianas recurrentes, las infecciones que resurgen después de períodos asintomáticos tales como la cistitis bacteriana. Más concretamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones por bacterias que expresan FimH tales como enterobacterias Gram-negativas incluyendo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Salmonella typhimurium*.

En este método para el tratamiento de la infección bacteriana, reviste interés la administración separada, secuencial o concomitante de al menos un antibiótico seleccionado entre bacitracina, las cefalosporinas, las penicilinas, los aminoglucósidos, las tetraciclinas, las estreptomycinas y los antibióticos macrólidos tales como eritromicina; las fluoroquinolonas, actinomicina, las sulfonamidas y trimetoprim.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades neoplásicas tales como mastocitosis, mastocitoma canino, tumores sólidos, tumor estromal gastrointestinal humano ("GIST"), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, carcinomas colorrectales, carcinomas gástricos, tumores estromales gastrointestinales, cánceres testiculares, glioblastomas y astrocitomas.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea e inflamación de la piel por picadura de insecto e infestación por parásitos chupadores de sangre.

En otra realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, conjuntivitis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas.

En otra realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y poliartritis, 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.

En aún otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar la enfermedad de injerto contra anfitrión o el rechazo de injerto, en cualquier trasplante de órganos incluyendo riñón, páncreas, hígado, corazón, pulmón, y médula ósea.

Los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar combinados con uno o más de otros agentes farmacéuticos activos en cantidades suficientes para proporcionar un

efecto terapéutico. En una implementación, la co-administración de los compuestos de la invención y el otro o los otros agentes es simultánea. En otra implementación, la co-adminstración de los compuestos de la invención y el otro o los otros agentes es secuencial. En una implementación adicional, la co-adminstration de los compuestos de la invención y el otro o los otros agentes se realiza durante un período de tiempo,

5 Ejemplos de análisis de inhibición de TQ in vitro  
 Procedimientos de análisis de c-kit WT y de C-Kit mutada (D816V)

10 -Análisis de proliferación

El análisis colorimétrico de proliferación y viabilidad celular (reactivo CellTiter-Blue adquirido de Promega Núm. de cat. G8081) se realizó en líneas celulares BaF3 Kit WT o Kit D816, así como en líneas celulares de mastocitoma y leucemia de mastocitos murinas y humanas.

15 Se sembraron un total de  $2 \cdot 10^4$  células/50  $\mu$ l por pocillo de una placa de 96 pocillos. El tratamiento se inició mediante la adición de una solución de fármaco 2X de diluciones seriadas a  $\frac{1}{2}$  que oscilaban de 0 a 10  $\mu$ M. Después de incubar durante 48 horas a 37°C, se añadieron a cada pocillos 10  $\mu$ l de una dilución a  $\frac{1}{2}$  de reactivo CellTiter-Blue y las placas se devolvieron a la incubadora durante 4 horas. La intensidad de fluorescencia del reactivo CellTiter-Blue es proporcional al número de células viables y los datos se registraron ( $544_{Ex}/590_{Em}$ ) utilizando un lector de microplacas POLARstar OMEGA (BMG LabteckSarl). Un control de fondo sin células se utilizó como blanco. El control positivo del ensayo corresponde a la proliferación de células obtenida en ausencia de tratamiento con fármaco (100% de proliferación). Cada muestra se realizó por triplicado. Los resultados se expresaron como porcentaje de la proliferación obtenido en ausencia de tratamiento.

25 Todos los fármacos se prepararon como soluciones de partida 20 mM en DMSO y se conservaron a -80°C. Se realizaron diluciones de fármaco de nueva aportación en el medio antes de cada experimento. Se incluyó un control de DMSO en cada experimento.

30 -Células

Kit WT humana y Kit D816V humana derivan de las células linfoides proB Ba/F3 murinasdependientes de IL-3. Mientras Kit WT Ba/F3 se estimulan con 250 ng/ml de SCF murino recombinante, las células que expresan KIT D816V son independientes de citoquinas para su crecimiento. Las líneas celulares FMA3 y P815 son células de mastocitoma que expresan formas mutadas endógenas de Kit, es decir, supresión del marco en la región codificante de la yuxtamembrana murina de los codones del receptor 573-579 (FMA3) y activación de la mutación D814Y en el dominio quinasa (P815). La línea MC leucémica humana HMC-1 expresa dos mutaciones puntuales en el gen c-Kit, V560G en el dominio yuxtamembrana y D816V en el dominio quinasa.

40 -Análisis de inmunoprecipitación y análisis de transferencia western:

Para cada análisis,  $5 \cdot 10^6$  células Ba/F3 y células derivadas de Ba/F3 que expresaban diversas mutaciones de c-kit se lisaron y se inmunoprecipitaron como se ha descrito (Beslu *et al.*, 1996). Brevemente, los productos lisados celulares se inmunoprecipitaron utilizando inmunosueros de conejo dirigidos al dominio citoplásmico de cualquier anti-KIT murino (Rottapel *et al.*, 1991) o anti-KIT humano (Santa Cruz). La transferencia western se hibridó con el anticuerpo 4G10 anti-fosfotirosina (UBI), los inmunosueros correspondientes conejo anti-KIT o los anticuerpos dirigidos contra moléculas de señalización. A continuación, la membrana se incubó con el anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón conjugado con HRP o con el anticuerpo de cabra anti IgG de conejo conjugado con HRP (Immunotec). Las proteínas de interés fueron visualizadas a continuación mediante incubación con reactivo ECL (Amersham).

50 Resultados experimentales

Los resultados experimentales para diversos compuestos de acuerdo con la invención utilizando los protocolos descritos anteriormente se exponen en la Tabla 3:

55

Tabla 3: Inhibiciones in vitro de diversos compuestos contra c-kit WT y c-kit D816V

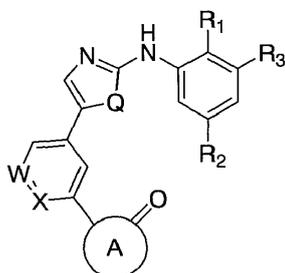
Diana	Cl <sub>50</sub> (microM)	Compuestos
c-kit WT	Cl <sub>50</sub> ≤ 1	001; 013; 014; 015; 016; 020; 021; 024; 025; 026; 029; 031; 038; 041; 052; 054; 055; 056; 058; 059; 060; 061; 063; 064; 065; 066; 067; 068; 069; 070; 071; 072; 075; 076; 077; 079; 080; 081; 084; 086; 087; 092; 093; 094; 096; 097; 110; 122; 123; 126; 128; 135; 137; 138; 139; 140; 142; 145; 147; 168; 169; 171; 173; 177; 178; 181; 183; 186; 195; 199; 202; 212; 213; 214; 217; 218; 219; 222
c-kit WT	1 < Cl <sub>50</sub> < 10	002; 003; 004; 005; 006; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 017; 018; 019; 022; 023; 027; 028; 030; 032; 033; 034; 035; 036; 037; 039; 040; 042; 043; 044; 045; 046; 047; 048; 049; 050; 051; 053; 057; 062; 073; 074; 078; 082; 083; 085; 088; 089; 090; 091; 095; 099; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 120; 124; 125; 127; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 136; 141; 143; 144; 146; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 170; 172; 174; 175; 176; 179; 180; 182; 184; 185; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 196; 197; 198; 200; 204; 205; 206; 207; 208; 210; 211; 215; 216; 220; 221; 223; 224; 225
c-kit D816V	Cl <sub>50</sub> ≤ 1	001; 002; 007; 008; 009; 010; 014; 016; 020; 021; 022; 024; 025; 026; 027; 028; 029; 030; 031; 032; 033; 034; 035; 036; 038; 040; 042; 043; 044; 048; 049; 051; 052; 053; 054; 055; 056; 057; 058; 059; 060; 061; 062; 063; 064; 065; 066; 067; 068; 069; 070; 071; 072; 073; 074; 075; 076; 077; 078; 079; 081; 082; 083; 084; 085; 086; 087; 088; 089; 090; 091; 092; 093; 094; 095; 096; 097; 098; 099; 100; 103; 107; 110; 111; 114; 116; 119; 122; 123; 126; 127; 128; 130; 131; 132; 133; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 153; 154; 155; 156; 160; 161; 168; 169; 170; 171; 173; 177; 178; 179; 180; 182; 183; 184; 186; 188; 189; 192; 193; 194; 195; 196; 199; 200; 202; 206; 207; 208; 210; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 222
c-kit D816V	1 < Cl <sub>50</sub> < 10	003; 004; 005; 006; 011; 012; 013; 015; 017; 018; 019; 023; 037; 039; 041; 045; 046; 047; 050; 080; 101; 102; 104; 105; 106; 108; 109; 112; 113; 115; 117; 118; 120; 121; 124; 125; 129; 134; 141; 149; 150; 151; 152; 157; 158; 159; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 172; 174; 175; 176; 181; 185; 187; 190; 191; 197; 198; 201; 203; 204; 205; 209; 211; 221; 223; 224; 225

Los autores de la presente invención observaron una inhibición muy eficaz de una proteína quinasa y más concretamente de c-kit nativa y/o mutante por la clase de compuestos de fórmula I de la invención. Los compuestos enumerados en la Tabla 3 representan bien la clase de compuestos de fórmula I.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C1-C10, un grupo tioalquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10;

10 R<sub>2</sub> es halógeno, un grupo arilo, un grupo haloalquilo C1-C10 o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un haloalquilo C1-C10 o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi C1-C10, un grupo tioalquilo C1-C10 o un grupo haloalcoxi C1-C10; así como un grupo -COOR', -NRR', -NR-CO-R', -CONRR', -SO<sub>2</sub>NRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, grupo arilo, grupo heteroarilo, un grupo

15 alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10; así como un grupo CF<sub>3</sub>, NRR', -NR-CO-R', -CONRR', -SO<sub>2</sub>NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;

Q es O o S;

W es N o CR<sub>4</sub>;

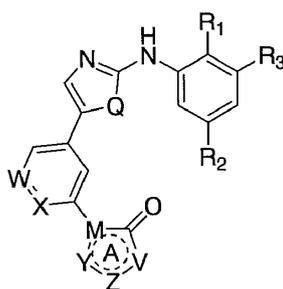
25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, halógeno, un grupo tioalquilo C1-C10, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi C1-C10 o un grupo haloalcoxi C1-C10, un grupo solubilizante, un heterociclo, un grupo -CO-NRR', -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', NR-CO-R' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;

X es N o CR<sub>5</sub>;

35 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, un grupo alquilo C1-C10, un grupo alcoxi C1-C10, grupo -CO-OR', -CO-NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;

40 en donde el grupo solubilizante se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinopiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo, N-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)pirrolidinilo, diazepinilo, N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)azepinilo, homopiperazinilo, N-metilhomopiperazinilo, N-etilhomopiperazinilo, e imidazolilo.

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

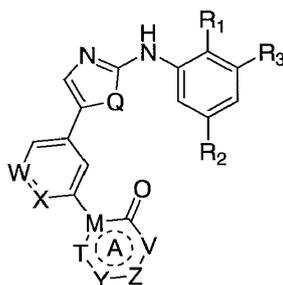


II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10;  
 R<sub>2</sub> es halógeno, un grupo arilo, un grupo haloalquilo C1-C10 o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al  
 10 menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo C1-C10 o alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi C1-C10 o un grupo haloalcoxi  
 C1-C10; así como un grupo -COOR, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' o -NR-SO<sub>2</sub>R' en donde R y R' se seleccionan  
 cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un grupo solubilizante;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10; así como un grupo CF<sub>3</sub>,  
 15 -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un  
 grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un  
 grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un  
 grupo solubilizante;  
 Q es O o S;  
 20 W es N o CR<sub>4</sub>;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, halógeno, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un  
 heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo  
 solubilizante; así como un grupo alcoxi C1-C10 o un grupo haloalcoxi C1-C10, un grupo solubilizante, un  
 heterociclo, un grupo -CO-NRR', -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', NR-CO-R' o -NR-SO<sub>2</sub>R' en donde R y R' se seleccionan  
 25 cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos  
 un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo  
 solubilizante o un grupo heterocíclico;  
 X es N o CR<sub>5</sub>;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, un grupo alquilo C1-C10, un grupo alcoxi C1-C10, un grupo -CO-OR', -CO-  
 30 NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;  
 M es C o N;  
 V es CH<sub>2</sub>, CR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>;  
 35 R<sub>7</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo  
 heterocíclico;  
 Y es N, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;  
 Z es N, NR<sub>8</sub>, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10;  
 40 R<sub>9</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C10.

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



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 el anillo A es un anillo heterocíclico de seis miembros;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10;  
 R<sub>2</sub> es halógeno, un grupo arilo, un grupo haloalquilo C1-C10 o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al  
 10 menos un heteroátomo notablemente oxígeno o nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo  
 C1-C10 o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo alcoxi C1-C10  
 o un grupo haloalcoxi C1-C10; así como un grupo -COOR, -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' o -NR-SO<sub>2</sub>-R' en donde  
 R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un  
 grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un  
 grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un  
 grupo solubilizante;  
 15 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10; así como un grupo CF<sub>3</sub>,  
 -NRR', -NR-CO-R', -CONRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un  
 grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un  
 grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante; así como un grupo heterocíclico o un  
 grupo solubilizante;  
 20 Q es O o S;  
 W es N o CR<sub>4</sub>;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, halógeno, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos un  
 heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo  
 solubilizante; así como un grupo alcoxi C1-C10 o un grupo haloalcoxi C1-C10, un grupo solubilizante, un  
 25 heterociclo, un grupo -CO-NRR', -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', NR-CO-R' o -NR-SO<sub>2</sub>R' en donde R y R' se seleccionan  
 cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con al menos  
 un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo  
 solubilizante o un grupo heterocíclico;  
 X es N o CR<sub>5</sub>;  
 30 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, un grupo alquilo C1-C10, un grupo alcoxi C1-C10, grupo -CO-OR', -CO-NRR'  
 en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C10  
 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un grupo heterocíclico;  
 M es C o N;  
 35 V es N, CH<sub>2</sub>, CR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>;  
 R<sub>7</sub> es hidrógeno, ciano o un grupo alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo solubilizante o un  
 grupo heterocíclico;  
 Y es N, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;  
 Z es N, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;  
 40 T es N, C = O, CR<sub>8</sub> o CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alcoxi C1-C10;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C10.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 45 R<sub>1</sub> es H o un alquilo C1-C<sub>6</sub>;  
 R<sub>2</sub> es un halógeno;  
 COOH;  
 un alquilo C1-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, con OH o con un alcoxi C1-C<sub>4</sub> opcionalmente  
 50 sustituido con OH, donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C1-C<sub>4</sub> opcionalmente  
 sustituido con amino, alquil(C1-C<sub>4</sub>)amino o dialquil(C1-C<sub>4</sub>)amino; o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> forman, junto con el átomo de  
 nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos  
 seleccionados entre O, S y N;

un alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con OH, un alcoxi C1-C4 o un grupo -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C1-C4; o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;

5 un grupo -OR<sub>14</sub> donde R<sub>14</sub> es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;

10 un grupo -CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4 o con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; o R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

15 un grupo -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> donde R<sub>17</sub> es H o alquilo C1-C4 y R<sub>18</sub> es H; un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

20 un grupo -NR<sub>19</sub>COR<sub>20</sub> donde R<sub>19</sub> es H o alquilo C1-C4 y R<sub>20</sub> es H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino o dialquil(C1-C4)amino o con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4; o un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con un grupo oxo o con un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino o dialquil(C1-C4)amino;

25 R<sub>3</sub> es H; ciano; CF<sub>3</sub>; un halógeno; un alquilo C1-C4; o un alcoxi C1-C4;  
Q es O o S, preferiblemente Q es O;  
W es N o CR<sub>21</sub> donde R<sub>21</sub> es H;  
un halógeno;  
CN;  
CF<sub>3</sub>;  
OCF<sub>3</sub>;

30 un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N;  
un alcoxi C1-C4;

35 un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>22</sub> donde n es 0, 1, 2 o 3 y R<sub>22</sub> es H; un alcoxi C1-C4; un grupo -NR<sub>22a</sub>R<sub>22b</sub> donde R<sub>22a</sub> y R<sub>22b</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4; o un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;

40 un grupo -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> donde R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; R<sub>24</sub> también puede representar un grupo -SO<sub>2</sub>alquilo C1-C4; o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4;

45 X es N o CR<sub>25</sub> donde R<sub>25</sub> es H; CN; un alquilo C1-C4; o un grupo -COO alquilo C1-C4; y  
A es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O y N de 5 ó 6 miembros, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre: un grupo oxo; un halógeno; un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con amino, alquil(C1-C4)amino, di alquil(C1-C4)amino o un anillo de heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N; y un alcoxi C1-C4.

50 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sub>1</sub> es H o un alquilo C1-C4;

55 R<sub>2</sub> es un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un alcoxi C1-C4; un alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido con OH o un grupo -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C1-C4 o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, y N; o un grupo -CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C4;

R<sub>3</sub> es H o un alquilo C1-C4;  
Q es O;  
W es N o CR<sub>21</sub> donde R<sub>21</sub> es H; OCF<sub>3</sub>; un alquilo C1-C4; un alcoxi C1-C4; o un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>22</sub> donde n es 0, 1 o 2, y R<sub>22</sub> es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y N;

60 X es N o CH; y  
A es un heterocicloalquilo o heteroarilo 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno de, estando dichos heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C1-C4.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

- 5 1-{4-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;  
 1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(4-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(4-{2-[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;  
 10 1-{4-[2-((5-Metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-4-metil-imidazolidin-2-ona;  
 4-Metil-1-(4-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-Metil-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(4-{2-[2-Metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-imidazolidin-2-ona;  
 1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 15 1-(3-Metoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-4-metil-imidazolidin-2-ona;  
 1-{3-terc-Butoxi-5-[2-((5-metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metoxifenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-Metoxi-5-{2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-4-metil-imidazolidin-2-ona;  
 20 1-{3-Isopropoxi-5-[2-((5-metoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-Isopropoxi-5-[2-[5-(2-metoxi-etil)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-(2-metil-5-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona;  
 1-(3-(2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona;  
 25 1-(3-{2-[5-(2-Hidroxi-etoximetil)-2-metil-fenilamino]-oxazol-5-il]-5-metil-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 3-{5-[3-Isopropoxi-5-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-oxazol-2-ilamino)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-benzamida;  
 1-(3-(2-(5(etoximetil)-2-metilfenilamino)oxazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)imidazolidin-2-ona;  
 3-{3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-trifluorometoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona;  
 3-{3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;  
 30 3-{3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-4-metil-1H-piridin-2-ona;  
 4-[2-(5(Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona;  
 3-[3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-metil-1H-piridin-2-ona;  
 4'-Metil-4-[2-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona;  
 4-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-oxazol-5-il]-4'-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona;  
 35 1-{3-[2-((5-Etoximetil)-2-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-5-isopropoxi-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 4'-Metil-4-[2-[2-metil-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-oxazol-5-il]-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición cosmética para administración tópica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en forma de un medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de mastocitosis.

11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de tumores malignos hematológicos, trastorno mieloproliferativo, otros trastornos proliferativos, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas o enfermedades neurológicas.

12. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer hematológico es la leucemia mieloide aguda (LMA), el síndrome mielodisplásico (SMD), la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia mieloide crónica (LMC) o el síndrome hipereosinofílico (SHE).

13. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno proliferativo es el cáncer.

14. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno autoinmunitario es la esclerosis múltiple, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la poliartritis, la esclerodermia local y sistémica, el lupus eritematoso sistémico, el lupus

eritematoso discoide, el lupus cutáneo, la dermatomiositis, la polimiositis, el síndrome de Sjogren, la panarteritis nodular, la enteropatía autoinmunitaria, la dermatitis atópica o la glomerulonefritis proliferativa.

5 15. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad alérgica es el asma, la rinitis alérgica, la sinusitis alérgica, el síndrome anafiláctico, la urticaria, el angioedema, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica de contacto, el eritema nodoso, el eritema multiforme, la venulitis necrosante cutánea y inflamación de la piel por picadura de insecto o la infestación por parásitos chupadores de sangre.

10 16. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad neurológica es la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en forma de un inhibidor de proteína quinasas.

15 18. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la proteína quinasa es una c-kit nativa y/o mutante.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente otro agente farmacéutico activo.