

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 276**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14	(2006.01) A61K 31/427	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/439	(2006.01) A61K 31/422	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01) A61K 31/4439	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/4196	(2006.01)	
A61K 31/4192	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015** **E 15154028 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 3053920**

54 Título: **Compuestos con actividad antitumoral**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 796 276 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

Compuestos con actividad antitumoral

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que destruyen, inhiben o impiden el crecimiento o propagación de células, especialmente células malignas, en los tejidos circundantes implicados en una variedad de enfermedades humanas y animales.

10

Especialmente, la invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular, tales como cánceres hematopoyéticos incluyendo linfoma, leucemia y mieloma múltiple, cánceres sólidos, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma de riñón, carcinoma de estómago, carcinoma de hígado, carcinoma colorrectal, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón, carcinoma neuronal, carcinoma de mama, carcinoma de ovario y carcinoma de próstata.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer es un término genérico para un gran grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Una de las características que define el cáncer es la rápida generación de células anormales que crecen más allá de sus límites normales, y que a continuación pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y propagarse a otros órganos, este último proceso se denomina metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer.

20

Los cánceres figuran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer en 2012. Las causas más comunes de muerte por cáncer son los cánceres de pulmón (1,59 millones de muertes), hígado (745 000 muertes), estómago (723 000 muertes), colorrectal (694 000 muertes), mama (521 000 muertes), cáncer de esófago (400 000 muertes). Entre los hombres, los 5 sitios más comunes de cáncer diagnosticados en 2012 fueron cáncer de pulmón, de próstata, colorrectal, de estómago y de hígado.

25

30

Entre las mujeres, los 5 sitios más comunes diagnosticados fueron el cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de cuello uterino y de estómago.

Se espera que el número de casos nuevos aumente en aproximadamente un 70 % en las próximas dos décadas (Informe mundial sobre el cáncer 2014, OMS).

35

A pesar de los extraordinarios avances en nuestra comprensión de la biología que subyace en el desarrollo y progresión del cáncer, así como posibles dianas moleculares para su tratamiento, más del 90 % de todos los nuevos fármacos oncológicos que entran en desarrollo clínico no obtienen la aprobación de comercialización. Muchos fármacos fallan en las etapas finales de desarrollo, a menudo en los ensayos de fase III, debido a la actividad inadecuada, la falta de estrategias para combatir la resistencia a estos fármacos, problemas de seguridad inesperados o dificultades en la determinación de la eficacia debido a razones que incluyen los resultados de los ensayos clínicos con factores de confusión. Por otra parte, una mayor comprensión de la biología del cáncer ha demostrado que los cánceres son enfermedades heterogéneas, lo que sugiere que hay una alta probabilidad de que los tratamientos efectivos contra el cáncer necesitarán abordar los defectos moleculares específicos del paciente y aspectos del microentorno tumoral.

40

45

La presencia generalizada del cáncer y el alto grado de heterogeneidad de esta enfermedad pone de relieve la necesidad de mejorar los regímenes anticancerosos para el tratamiento de la neoplasia. El uso reciente de un amplio grupo de agentes de líneas celulares cancerosas se está convirtiendo en una herramienta importante para el descubrimiento y la evaluación de nuevos productos anticancerosos potenciales. De hecho, un amplio grupo de líneas celulares derivadas de tumores puede recapitular la relación de genotipo y respuesta de nuevos agentes terapéuticos y puede ser de mayor interés.

50

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular, tales como cánceres hematopoyéticos o cánceres sólidos. Los compuestos de la invención tienen una actividad antitumoral en un grupo muy amplio de líneas celulares del cáncer, como se evidencia en la parte de ejemplo a continuación.

55

Los compuestos de fórmula (II) comprenden una fracción de arilo de 6 miembros parasustituida por fracciones A y B. Compuestos que comprenden una fracción de arilo o heteroarilo de 6 miembros *meta*-sustituida por grupos heteroarilo y heterociclo se divulgan en el documento WO2013/014170. Los compuestos del documento WO2013/014170 son

60

inhibidores de las tirosina quinasas y se pueden usar para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (II) de la invención no son inhibidores de tirosina quinasa, a la vez que tienen propiedades antiproliferativas. Por lo tanto, los compuestos de la invención ofrecen una nueva vía de tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define a continuación.

De acuerdo con una realización, un compuesto preferido de fórmula (II) es de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define a continuación.

De acuerdo con una realización, el compuesto de la invención se selecciona de entre:

- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[5-(5-etoximetil-2-metil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[5-(5-etoximetil-2-metil-fenilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[2-(5-metoxi-2-metil-felamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con una realización, el compuesto de la invención se selecciona de entre:

- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de acuerdo con la invención como único ingrediente farmacéutico activo o en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo.

De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende además otro agente farmacéutico activo.

De acuerdo con una realización, en la composición farmacéutica de la invención, el compuesto de la invención se selecciona de entre:

- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de trastornos hematológicos y/o trastornos proliferativos.

De acuerdo con una realización, los trastornos hematológicos son la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL) o la leucemia mieloide crónica (CML).

De acuerdo con una realización, el trastorno proliferativo es el cáncer.

De acuerdo con una realización, en la composición farmacéutica para su uso por la invención, el compuesto de la invención se selecciona de entre:

- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y otro ingrediente farmacéutico activo como una preparación combinada para su uso secuencial, simultáneo o separado en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos hematológicos y trastornos proliferativos.

10 DEFINICIONES

A menos que se especifique lo contrario, los términos a continuación usados en esta invención se definen como sigue.

- 15 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no están definidos de forma explícita en esta invención se determinó nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-.

- 20 Como se usa en esta invención, el término "sustituyente" o "sustituido" significa que un radical de hidrógeno en un compuesto o grupo se reemplaza con cualquier grupo deseado que es sustancialmente estable a las condiciones de reacción en una forma no protegida o cuando se protege usando un grupo protector. Ejemplos de sustituyentes preferidos son los encontrados en los compuestos ejemplares y realizaciones divulgadas en esta invención, así como grupos halógeno, alquilo o arilo como se define anteriormente, hidroxil, un grupo alcoxi como se define anteriormente, nitro, tiol, grupos heterocicloalquilo, grupos heteroarilo, ciano, grupos cicloalquilo como los definidos anteriormente, así como un grupo solubilizante, un grupo -NRR', -NR-CO-R', -CONRR', -SO₂NRR' donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre grupos hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo como se define anteriormente.

Como se usa en esta invención, el término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 30 Como se usa en esta invención, el término "alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal saturado o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos 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.

- 40 Como se usa en esta invención, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que está unido a otra fracción mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos incluyen metoxi, isopropoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

- 45 Como se usa en esta invención, el término "heterociclo" se refiere colectivamente a grupos heterocicloalquilo y grupos heteroarilo.

- Como se usa en esta invención, el término "heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre O, N o S, y que tiene de 2 a 11 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, pero que no es aromático. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo que incluyen (pero no se limitan a): piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 2-oxoimidazolidinilo, tetrahidro-pirimidinil-2-ona, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, sulfona de tetrahidrotiopiranilo, sulfóxido de tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo-2-ona, tetrahidrotienilo y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Típicamente, los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros preferidos son aquellos que tienen 5 o 6 átomos de anillo. Además, el punto de unión de un anillo heterocíclico a otro grupo puede estar en un átomo de carbono o un heteroátomo de un anillo heterocíclico. Solamente los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos se contemplan en esta definición.

- 60 Como se usa en esta invención, el término "heteroarilo" o términos similares significa un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros del anillo de átomos de carbono y uno o más miembros de anillo

heteroatómicos (tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Típicamente, un grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 5 miembros de anillo heteroatómicos y de 1 a aproximadamente 14 miembros de anillo de átomos de carbono. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, 5 pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, 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. En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona de entre anillos heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. De acuerdo con una realización específica, el 10 grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de anillo de cinco miembros. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo a otro grupo puede estar en un átomo de carbono o en un heteroátomo de los anillos heteroaromáticos o heteroarilo.

Como se usa en esta invención, el término "arilo" significa un radical monocíclico o policíclico-aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a, 15 fenilo, toliilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y naftilo, así como fracciones carbocíclicas benzo-fusionadas tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo.

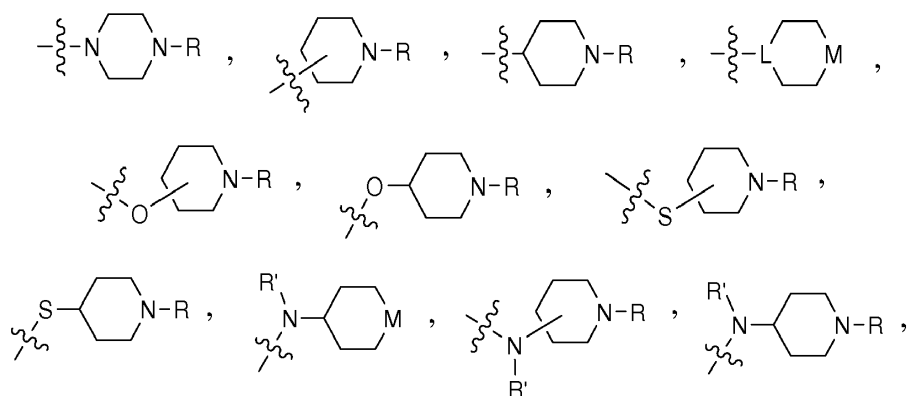
El término "grupo cicloalquilo" significa un conjunto de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico 20 fusionado o policíclico punteado que contiene el número indicado de átomos del anillo. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo de C3-C10, tal como C3 o C4, en particular un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, etc.

Como se usa en esta invención, el término grupo "solubilizante" significa un grupo que tiene un carácter hidrofílico 25 suficiente para mejorar o incrementar la solubilidad en agua del compuesto en el que se incluye, en comparación con un compuesto análogo que no incluya el grupo. El carácter hidrofílico se puede lograr mediante cualquier medio, tal como mediante la inclusión de grupos funcionales que se ionizan en las condiciones de uso para formar fracciones cargadas (por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos fosfóricos, aminas, etc.); grupos que incluyen 30 cargas permanentes (por ejemplo, grupos de amonio cuaternario); y/o heteroátomos o grupos heteroatómicos tales como O, S, N, NH, N-(CH₂)_zR, N-(CH₂)_z-C(O)R, N-(CH₂)_z-C(O)OR, N-(CH₂)_z-S(O)₂R, N-(CH₂)_z-S(O)₂OR, N-(CH₂)_z-C(O)NRR', donde z es un número entero que varía de 0 a 6; R y R' se selecciona cada uno independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tales como halógeno (seleccionado de entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como un grupo 35 alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono; así como un grupo arilo y heteroarilo.

En algunas realizaciones, el grupo solubilizante es un heterocicloalquilo que incluye opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes, que pueden ser ellos mismos grupos solubilizantes.

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

40



45

donde L se selecciona del grupo que consiste en CH y N; M se selecciona del grupo que consiste en -CH(R)-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(-(CH₂)_z-R)-, -N(-(CH₂)_z-C(O)R)-, -N(-(CH₂)_z-C(O)OR)-, -N(-(CH₂)_z-S(O)₂R)-, -N(-(CH₂)_z-S(O)₂OR)- and -N(-(CH₂)_z-C(O)NRR')-, donde z es un número entero que varía de 0 a 6, R y R' se seleccionan cada uno 50 independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y es opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos tal como halógeno (seleccionado de entre F, Cl, Br o I), oxígeno y nitrógeno; así como el grupo alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, el grupo NRR' donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo como se define anteriormente

opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo, en particular oxígeno o nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 carbonos opcionalmente sustituidos; así como un grupo arilo y heteroarilo, con la condición de que L y M no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente.

- 5 En otra realización específica, el grupo solubilizante se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, N-(C1-C6)alquil piperidinilo, en particular N-metil piperidinilo y N-etil piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinil, 1-pirrolidinilpiperidinil, 4-morfolinopiperidinilo, 4-(N-methyl-1-piperazinyl)piperidinyl, piperazinilo, N-(C1-C6)alkylpiperazinyl, en particular N-methyl piperazinilo y N-etil piperazinilo, N-(C3-C6)cicloalquil piperazinilo, en particular N-ciclohexil piperazinilo, pirrolidinilo, N-(C1-C6)alkyl pirrolidinilo, en particular N-methyl pirrolidinilo y N-ethyl pirrolidinilo, diazepinilo, N-(C1-C6)alkyl azepinilo, en particular N-metil azepinilo y N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo, imidazolilo y similares.

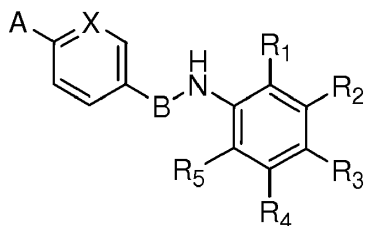
El término "solvato" se usa en esta invención para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y uno o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

La presente invención se refiere a compuestos capaces de mostrar una actividad antiproliferativa contra un gran grupo de líneas de células tumorales como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos.

La presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que pueden representar formas de base libre de las sustancias o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas:



donde:

- 30 R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- hidrógeno;
 - heterociclo;
 - 35 - ciano;
 - CF₃;
 - NRR';
 - OH;
 - halógeno, preferentemente seleccionado de entre F, Cl, Br y I;
 - 40 - grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre heterociclo, NRR', OR y un grupo solubilizante;
 - grupo alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre heterociclo, NRR', OR y un grupo solubilizante;
 - 45 - CO-NRR';
 - SO₂-NRR';
 - NR-CO-R' y
 - NR-SO₂R';
- donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, cicloalquilo, heterociclo, un grupo solubilizante y un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre OR", OR", NR"R"', NR"COR"' y un grupo solubilizante; donde R" y R"' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

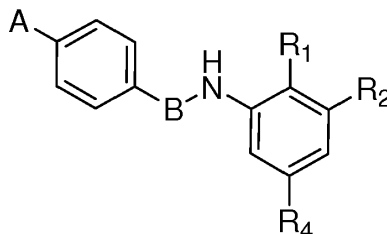
A es un grupo heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente A es un grupo heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, tiol, heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, cicloalquilo, un grupo solubilizante, un grupo -NRR', -alquil-NRR'; -NR-CO-R',

-alquil-NR-CO-R', -CONRR' y -SO₂NRR'; donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo;

B es un arilo o un grupo heteroarilo;

X es N o C-R₆, donde R₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, CF₃, alquilo y alcoxi.

Entre los compuestos de fórmula (I), la presente divulgación se refiere a compuestos de la siguiente fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

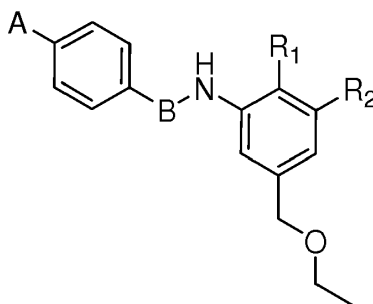
R₁, R₂ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre: hidrógeno; heterociclo; ciano; -CF₃; -NRR'; -OH; halógeno preferentemente seleccionado de entre F, Cl, Br y I; grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre heterociclo, NRR', OR y un grupo solubilizante; grupo alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre heterociclo, NRR', OR y un grupo solubilizante; -CO-NRR'; -SO₂-NRR'; -NR-CO-R' y -NR-SO₂R';

donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, cicloalquilo, heterociclo, un grupo solubilizante y un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre OR'', NR''R''', NR''COR''' y un grupo solubilizante; donde R'' y R''' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

A se selecciona de entre un grupo heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente A es un grupo heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, tior, heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, cicloalquilo, un grupo solubilizante, un grupo -NRR', -alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' y -SO₂NRR'; donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo;

B es un grupo heteroarilo de anillo de 5 miembros.

Entre los compuestos de fórmula (I), la presente divulgación aborda compuestos de la siguiente fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de entre: hidrógeno; heterociclo; ciano; -CF₃; -NRR'; -OH; halógeno preferentemente seleccionado de entre F, Cl, Br y I; grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre heterociclo, NRR', OR y un grupo solubilizante; grupo alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre heterociclo, NRR', OR y un grupo solubilizante; -CO-NRR'; -SO₂-NRR'; -NR-CO-R' y -NR-SO₂R';

donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, cicloalquilo, heterociclo, un grupo solubilizante y un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre OR", NR"R'", NR"COR'" y un grupo solubilizante; donde R" y R'" se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

5

A se selecciona de entre un grupo heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente A es un grupo heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, tiol, heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, cicloalquilo, un grupo solubilizante, un grupo -NRR', -alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' y -SO₂NRR'; donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo;

10

B es un grupo heteroarilo de anillo de 5 miembros.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II), en particular de fórmula (III), que tiene las características limitantes como se expone a continuación en el presente documento.

15

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos descritos, R1 representa un hidrógeno o un grupo alquilo, preferentemente R1 representa hidrógeno o alquilo C1-C3, más preferentemente R1 representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo, incluso más preferentemente, R1 representa hidrógeno o metilo. En los compuestos de la invención, R1 representa un grupo alquilo, preferentemente R1 representa alquilo C1-C3, más preferentemente R1 representa metilo, etilo o propilo, incluso más preferentemente, R1 representa metilo.

20

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, R2 representa un hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un alcoxi, preferentemente R2 representa hidrógeno, metilo o -CH₂-O-C₂H₅. En los compuestos de la invención, R2 representa un hidrógeno.

25

En los compuestos de la invención, R3 representa un hidrógeno.

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, R4 representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre NRR' y OR; un grupo alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre NRR' y un grupo solubilizante; o -CO-NRR'; donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno y un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre OR", NR"R'", NR"COR'" y un grupo solubilizante; donde R' y R'" se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno o alquilo. En los compuestos de la invención, R4 representa un grupo alquilo sustituido por OR donde R representa un grupo alquilo; o R4 representa un grupo alcoxi; preferentemente R4 representa -CH₂-O-C₂H₅ or -O-CH₃.

35

En los compuestos de la invención, R5 representa un hidrógeno.

En los compuestos de la invención, R1 representa un grupo alquilo, R2 representa un hidrógeno, R3 representa un hidrógeno, R4 representa un grupo alquilo sustituido por OR donde R representa un grupo alquilo; o R4 representa un grupo alcoxi; y R5 representa un hidrógeno. De acuerdo con una realización específica, en los compuestos de la invención, R1 representa metilo, R2 representa un hidrógeno, R3 representa un hidrógeno, R4 representa -CH₂-O-C₂H₅ o -O-CH₃; y R5 representa un hidrógeno. De acuerdo con una realización específica, en los compuestos de la invención, R1 es metilo, R2, R3 y R5 son hidrógeno y R4 es -CH₂OC₂H₅.

45

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, X representa N o C-R6, donde R6 se selecciona de entre hidrógeno y el grupo alcoxi. De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, X representa N, CH o C(OCH₃). En los compuestos de la invención, X representa CH.

50

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, A representa un grupo heterocicloalquilo. De forma alternativa, en los compuestos divulgados, A representa un grupo heteroarilo. De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, A representa triazolilo, oxotriazolilo, imidazolilo, oxoimidazolidinilo, pirazolilo, piridilo, oxopiridilo, tiazolilo o oxopirrolidinilo. De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, A representa 2-oxoimidazolidinilo o pirazolilo. En los compuestos de la invención, A representa oxoimidazolidinilo, preferentemente A representa 2-oxoimidazolidinilo.

55

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, A es un grupo heterociclo sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, tiol, heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, cicloalquilo, un grupo solubilizante, un grupo -NRR', -alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' y -SO₂NRR'; donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo. De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos

60

divulgados, A es un grupo heterociclo sustituido por alquilo, alcoxi, -alquil-NRR' o -alquil-NR-CO-R', más preferentemente A es sustituido por metilo, metoxi, -CH₂-CH₂-NH₂ o -CH₂-CH₂-NHCO-CH₃.

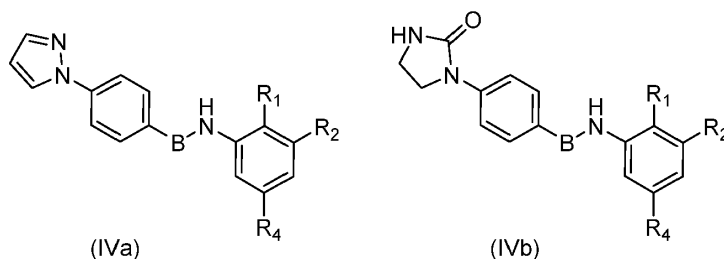
De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, B representa un grupo arilo. De forma alternativa, en los compuestos divulgados, B representa un grupo heteroarilo. De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, B representa un heteroarilo de anillo de cinco miembros. En los compuestos de la invención, B representa oxadiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo o tiazolilo, preferentemente, B representa oxadiazolilo, oxazolilo o tiazolilo. De acuerdo con una realización específica, en los compuestos de la invención, B representa oxazolilo o tiazolilo.

De acuerdo con una divulgación específica, en los compuestos divulgados, X es CH y A es 2-oxoimidazolidinilo o un grupo de pirazolilo.

De acuerdo con una divulgación, en los compuestos divulgados de la fórmula (III), R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (preferentemente alquilo C1-C3, más preferentemente metilo, etilo o propilo), A es 2-oxoimidazolidinilo y B es un grupo heteroarilo.

De acuerdo con una realización específica, en los compuestos de fórmula (III) de la invención, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, A es 2-oxoimidazolidinilo y B es un anillo de oxazol, tiazol u oxadiazol.

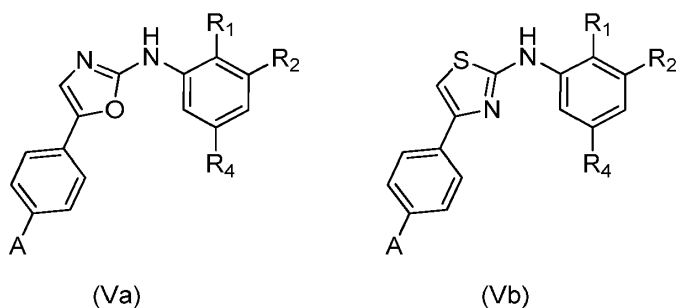
De acuerdo con una divulgación, entre los compuestos divulgados de fórmula (I), la presente divulgación está dirigida a compuestos de la siguiente fórmula (IVa) o (IVb):



donde B, R₁, R₂ y R₄ son como se describe anteriormente.

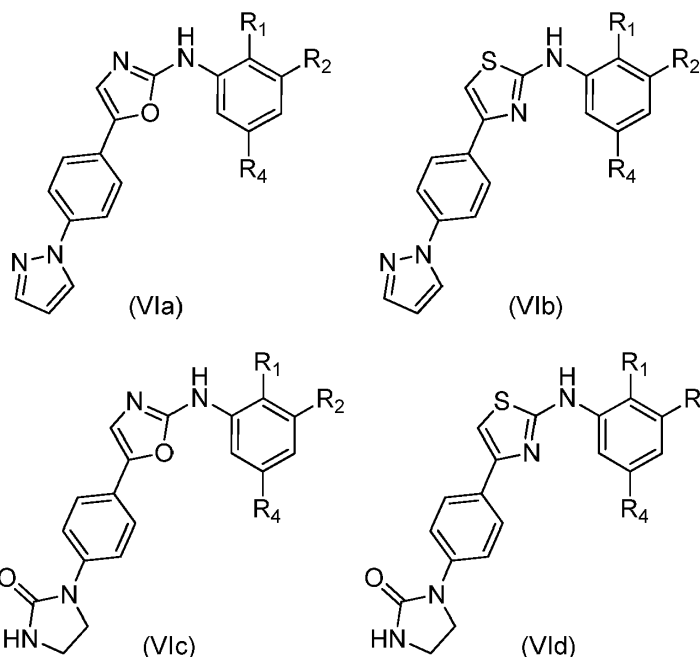
De acuerdo con una realización, entre los compuestos de fórmula (II), la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula anterior (IVb).

De acuerdo con una realización, entre los compuestos de fórmula (II), la presente invención está dirigida a compuestos de la siguiente fórmula (Va) o (Vb):



donde A, R₁, R₂ y R₄ son como se describe anteriormente.

De acuerdo con una divulgación, entre los compuestos divulgados de fórmula (I), la presente divulgación está dirigida a compuestos de la siguiente fórmula (VIa), (VIb), (VIc) o (VI d):



5 donde R1, R2 y R4 son como se describe anteriormente.

De acuerdo con una realización, entre los compuestos de fórmula (II), la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula anterior (VIc) o (VIId).

10 Ejemplos de compuestos divulgados preferidos de las fórmulas anteriores se representan en la Tabla 1 a continuación, donde solo los compuestos **#003**, **#006**, **#008**, **#010**, **#013** y **#014** son compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la presente invención:

Tabla 1:

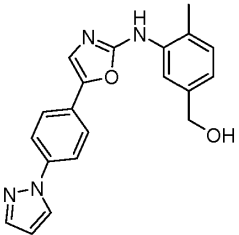
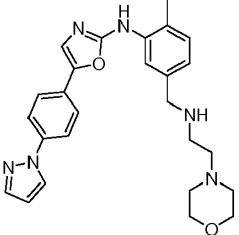
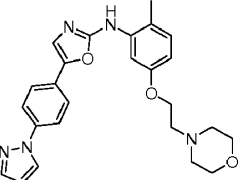
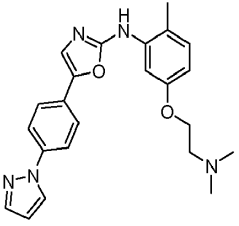
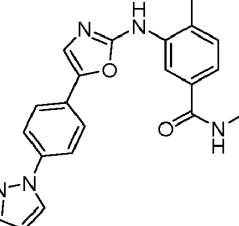
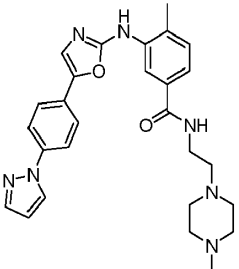
Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
001		(5-metoxi-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,38 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,66-6,51 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
002		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(3-metoxi-4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,33 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
003		1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,50 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
004		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
005		4-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 4H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).
006		1-{4-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
007		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
008		1-{4-[5-(5-etoximetil-2-metil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,56 (s, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,92 (dd, <i>J</i> = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,21 - 1,12 (m, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
009		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,50 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,20 - 1,12 (m, 3H).
010		1-{4-[5-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 3H).
011		(5-metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,56 - 6,54 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
012		[5-(4-imidazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-2-metil-fenil)-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 4H), 7,57 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
013		1-{4-[2-(5-metoxi-2-metilfelamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,9, 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).
014		1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metilfelamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

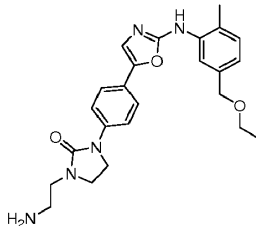
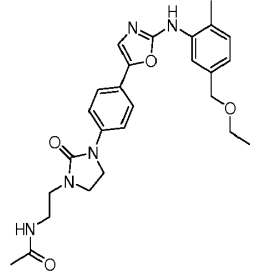
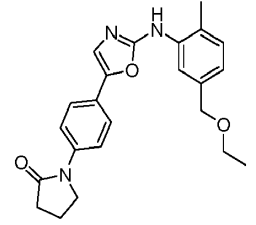
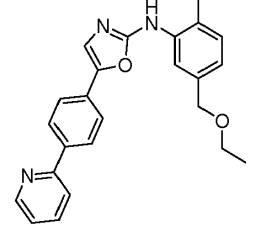
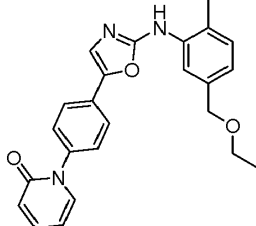
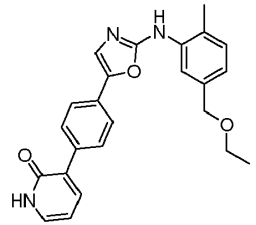
Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
015		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,52 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
016		{4-metil-3-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il-amino]-fenil}-metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 1H), 5,16 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H).
017		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[4-(4-imidazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (t, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,51 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
018		1-{4-[2-(3-etoximetil-5-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,51 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
019		1-{4-[2-(3-etoximetil-5-metil-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,16 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
020		(3-etoximetil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,50 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
021		(3-etoimetil-5-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10,25 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,59-6,51 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
022		(3,5-bis-(etoimetil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10,34 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 4,44 (s, 4H), 3,50 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 4H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H).
023		(5-metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,24 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
024		[5-(2-amino-etoimetil)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,40 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,69 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).
025		N-(2-{4-metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxi}-etil)-acetamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,30 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,42 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,23 (dd, <i>J</i> = 11,5, 5,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).
026		2-{4-metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxi}-etanol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,30 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,59 - 6,51 (m, 1H), 4,63 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
027		{4-metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-fenil}-metanol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,15 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,47 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).
028		{2-metil-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amine	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 4H), 2,58 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).
029		[2-metil-5-[(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amine	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 2H), 4,05 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 2,69 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,50 - 2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).
030		[5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metilfenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,63 - 6,49 (m, 2H), 4,01 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,64 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 9H).
031		4,N-dimetil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 2,77 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H).
032		4-metil-N-[2-(4-metil-piperazon-1-il)-etil]-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
033		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
034		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,34 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
035		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 3H), 7,82 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
036		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,34 (s, <i>J</i> = 20,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
037		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-imidazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
038		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-tiazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,16 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
039		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
040		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
041		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,57 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
042		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(3-metoxi-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,04 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
043		2-{4-[2-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
044		1-{4-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Ej. #	Estructura química	Nombre	¹ H RMN/LCMS
045		1-(2-amino-etil)-3-{4-[2-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,17 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 9,3, 6,7 Hz, 2H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 10,1, 6,1 Hz, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,18 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,69 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
046		N-[2-(3-{4-[2-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,47 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,23 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
047		1-{4-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,21 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,85 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
048		(5-etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,31 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
049		1-{4-[2-(5-Etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,32 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 3H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
050		3-{4-[2-(5-etoximetil-2-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11,80 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 3H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,30 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Cuando uno o más núcleos quirales están presentes en un compuesto, mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden estar presentes. Dichos compuestos se pueden usar como productos farmacéuticos en forma

enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, en forma de mezclas racémicas o mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. El alcance de la presente invención como se reivindica describe las formas racémicas de dichos compuestos, así como los enantiómeros individuales, diastereómeros, y mezclas enriquecidas con estereoisómeros.

- 5 Un único estereoisómero de un compuesto quiral se prepara comúnmente a partir de un precursor ópticamente puro, o por separación de enantiómeros por cromatografía, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Las mezclas racémicas también se pueden convertir en diastereómeros separables por reacción con un compuesto quiral adecuadamente reactivo para el aislamiento por cromatografía. De forma alternativa, la separación puede
- 10 lograrse mediante la conversión en una sal quiral. Por ejemplo, un compuesto quiral racémico que contiene un grupo básico puede formar una sal diastereomérica con un ácido quiral tal como ácido málico. La mezcla de sales diastereoméricas así producidas puede separarse a continuación por cristalización fraccionada. Los diastereómeros puros sintéticos producidos mediante estos procedimientos pueden convertirse a continuación en el estereoisómero deseado mediante medios químicos clásicos conocidos por un experto en la técnica. En la presente invención, los
- 15 compuestos racémicos quirales pueden separarse por HPLC quiral en una elución de fase estacionaria quiral adecuada con una mezcla de heptano/etanol o con un alcohol puro (metanol o etanol). Conglomerados de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" de Ernest L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).
- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique lo contrario, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad
- 25 acuosa con respecto al compuesto original. Para su uso en la medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas en el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención cuando sea posible incluyen
- 30 las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos,
- 35 aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato,
- 40 ciclohexilaminosulfonato, β -hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato. Además, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio;
- 45 sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, sales de base se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo aluminio, arginina, benzatrina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y sales de zinc. Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenzyletilenodiamina,
- 50 cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (CrCe) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. También pueden formarse
- 55 hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

Composición farmacéutica, medicamento y uso

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se representa

60 anteriormente.

Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de

la invención y un excipiente farmacéutico aceptable.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como es conocido por la persona experta en la materia, las diversas formas de excipientes se pueden usar adaptados al modo de administración y algunos de ellos pueden promover la eficacia de la molécula activa, *por ejemplo*, mediante la promoción de un perfil de liberación que procesa esta molécula activa en general más eficaz para el tratamiento deseado.

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

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

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

Dichas composiciones se pueden presentar en forma de gel, pasta, ungüento, crema, loción, suspensión líquida, soluciones acuosoalcohólicas u oleosas o dispersiones de la loción o tipo suero, o geles anhidros o lipofílicos, o emulsiones con consistencia líquida o semisólida del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa o viceversa, o de suspensiones o emulsiones de consistencia suave, semisólida del tipo crema o gel, o alternativamente de microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas o de dispersiones vesiculares al tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos estándar.

La composición de acuerdo con la invención comprende cualquier ingrediente comúnmente usado en dermatología y cosmética. Puede comprender al menos un ingrediente seleccionado de entre agentes hidrofílicos o lipofílicos gelificantes, agentes hidrofílicos o lipofílicos activos, conservantes, emolientes, polímeros potenciadores de la viscosidad, humectantes, tensioactivos, conservantes, antioxidantes, solventes, perfumes, rellenos, agentes de cribado, bactericidas, absorbentes de olor y materias colorantes.

Como aceites que se pueden usar en la invención, se pueden mencionar los 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. Los alcoholes grasos, ácidos grasos (ácido esteárico) y ceras (parafina, carnauba, cera de abeja) también se pueden usar como sustancias grasas.

Los emulsionantes que se pueden usar en la invención incluyen, por ejemplo, estearato de glicerol, polisorbato 60 y la mezcla de estearato de PEG-6/PEG-32/glicol.

Los agentes gelificantes hidrofílicos que se pueden usar en la invención incluyen, por ejemplo, polímeros carboxivinílicos (carbómero), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/alquilacrilato, poliacrilamidas, polisacáridos tales como hidroxipropilcelulosa, arcillas y gomas naturales. Los agentes gelificantes lipofílicos que se pueden usar en la invención incluyen, por ejemplo, arcillas modificadas tales como bentonas, sales metálicas de ácidos grasos tales como estearatos de aluminio y sílice hidrofóbica, o alternativamente etilcelulosa y polietileno.

Como agentes hidrofílicos activos, se pueden usar proteínas o hidrolizados de proteínas, aminoácidos, polioles, urea, alantoína, azúcares y derivados de azúcar, vitaminas, almidón y extractos de plantas, en particular los de Aloe Vera.

Como agentes lipofílicos activos, se puede usar retinol (vitamina A) y sus derivados, tocoferol (vitamina E) y sus derivados, ácidos grasos esenciales, ceramidas y aceites esenciales. Estos agentes añaden características

hidratantes o suavizantes de la piel cuando se utilizan.

Además, se puede incluir un tensioactivo en la composición para proporcionar una penetración más profunda del compuesto capaz de mostrar una actividad antiproliferativa contra un amplio grupo de líneas celulares tumorales como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos.

Entre los ingredientes contemplados, la invención abarca agentes potenciadores de 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 alcohol de polivinilo, y agentes espesantes.

Los procedimientos químicos de potenciación de la absorción tópica de fármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos con propiedades potenciadoras de la penetración incluyen sulfato de laurilo sódico (Dugard, P. H. and Sheuplein, R. J., "Effects of Ionic Surfactants on the Permeability of Human Epidermis: An Electrometric Study", J. Invest. Dermatol., V. 60, págs. 263-69, 1973), óxido de lauril amina (Johnson y col., documento US 4.411.893), azona (Rajadhyaksha, documento US 4.405.616 y 3.989.816) y sulfóxido de decilmetilo (Sekura, DL 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 aumentar la polaridad del grupo de cabecera en las moléculas anfóteras aumenta sus propiedades de mejora de la penetración, pero a expensas del aumento de sus propiedades irritantes de la piel (Cooper, E. R. y Berner, B., "Interaction of Surfactants with Epidermal Tissues: Physiochemical Aspects", Surfactant Science Series, V. 16, Reiger, M. M. ed. (Marcel Dekker, Inc.) págs. 195-210, 1987).

Una segunda clase de potenciadores químicos se refiere generalmente como cosolventes. Estos materiales se absorben por vía tópica con relativa facilidad, y mediante una variedad de mecanismos, logran la potenciación de la permeación de algunos fármacos. Etanol (Gale y col., patente estadounidense N.º 4.615.699 y Campbell y col., patente estadounidense N.º 4.460.372 y 4.379.454), dimetilsulfóxido (documentos US 3.740.420 y US 3.743.727 y US 4.575.515) y 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 destinadas a la administración con formulación en aerosol en áreas diana de las vías respiratorias de un paciente.

Los dispositivos y las metodologías para el suministro de ráfagas en aerosol de una formulación de un fármaco se divulgan en el documento US 5.906.202. Las formulaciones son preferentemente soluciones, por ejemplo soluciones acuosas, soluciones etanólicas, soluciones acuosas/etanólicas, soluciones salinas, suspensiones coloidales y suspensiones microcristalinas. Por ejemplo, las partículas aerosolizadas comprenden el ingrediente activo mencionado anteriormente y un vehículo, (por ejemplo, un fármaco respiratorio farmacéuticamente activo y vehículo), que se forman tras forzar la formulación a través de una boquilla, cuya boquilla tiene preferentemente la forma de una membrana porosa flexible. Las partículas tienen un tamaño que es suficientemente pequeño de modo que cuando se forman las partículas permanecen suspendidas en el aire durante una cantidad suficiente de tiempo de modo 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 (un gas licuado se usa como gas carburante, por ejemplo, FCHC de poca ebullición o propano, butano en un recipiente de presión),
- aerosol en suspensión (las partículas de sustancia activa están suspendidas en forma sólida en la fase carburante líquida),
- sistema de gas presurizado (se usa un gas comprimido tal como nitrógeno, dióxido de carbono, monóxido de dinitrógeno o aire).

Por tanto, de acuerdo con la invención, la preparación farmacéutica se hace de modo que la sustancia activa se disuelve o dispersa en un medio no tóxico adecuado y dicha solución o dispersión se atomizan en un aerosol, es decir, se distribuyen muy finamente en un gas portador. Esto es técnicamente posible por ejemplo en forma de paquetes de gas carburante de aerosol, 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.

Por lo tanto, la invención también se dirige a dispositivos aerosoles que comprenden el compuesto como se define anteriormente y dicha formulación, preferentemente con válvulas de dosis medidas.

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

A este respecto, los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración del compuesto a las superficies de la mucosa nasal serán fácilmente apreciados por el experto en la materia. Estos vehículos se describen en the Remington's Pharmaceutical Sciences" 16.a edición, 1980, Ed. por Arthur Osol.

5

La selección de vehículos apropiados depende del tipo particular de administración que se contempla. Para la administración a través del tracto respiratorio superior, la composición se puede formular en una solución, por ejemplo, agua o solución salina isotónica, tamponada o sin tamponar, o como una suspensión, para administración intranasal como gotas o como un pulverizador. Preferentemente, dichas soluciones o suspensiones son isotónicas con 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's, Id. en la página 1445). Por supuesto, el experto en la materia puede determinar fácilmente un contenido de solución salina adecuado y el pH para un vehículo acuoso inocuo para administración nasal y/o respiratoria superior.

Vehículos intranasales comunes incluyen geles nasales, cremas, pastas o ungüentos con una viscosidad de, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 3.000 cps o de aproximadamente 2500 a 6500 cps, o más, también se pueden usar para proporcionar un contacto más sostenido con las superficies de la mucosa nasal. Dichas formulaciones viscosas portadoras pueden estar basadas en, simplemente a modo de ejemplo, alquilcelulosas y/u otros vehículos biocompatibles de elevada viscosidad bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's, citado anteriormente). Una alquilcelulosa preferida es, por ejemplo, metilcelulosa en una concentración que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 o más mg por 100 ml de vehículo. Una concentración más preferida de metilcelulosa es, simplemente a modo de ejemplo, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg por 100 ml de vehículo.

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

Un dispensador de dosificación unitaria previamente medida que incluye la preparación de un gotero o dispositivo de pulverización que contiene una solución o suspensión para la administración en forma de gotas o como pulverizador que contiene una o más dosis del fármaco que se va a administrar y es otro objeto de la invención. La invención también incluye un kit que contiene una o más dosis deshidratadas unitarias del compuesto, junto con cualquiera de las sales requeridas y/o agentes amortiguadores, conservantes, colorantes y similares, listos para la preparación de una solución o suspensión mediante la adición de una cantidad adecuada de agua.

40

Otro aspecto de la invención está dirigida a dicho compuesto para su uso como medicamento. Especialmente, la invención se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras palabras, la invención abarca un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediante la inhibición de la proliferación de células tumorales que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto como se define anteriormente a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

45

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

50

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto para su uso en el tratamiento de la proliferación celular mediante la modulación, regulación y/o inhibición de la proliferación de células. Dicho uso comprende administrar a las células al menos un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, tal como un compuesto de fórmula (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

Los procedimientos divulgados actualmente puede ser para el tratamiento de una enfermedad hematológica y/o proliferativa o trastorno en un paciente.

En una realización, dicho sujeto o paciente ha sido diagnosticado como portador de trastornos hematológicos y/o trastornos proliferativos.

60

Las enfermedades y trastornos conocidos por estar asociados con estas enfermedades hematológicas y proliferativas incluyen, por ejemplo:

- trastornos hematológicos tales como linfoma no de Hodgkin y leucemia incluyendo linfoma de células B de gran difusión (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL)/linfoma linfocítico pequeño (SLL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de la zona marginal (MZL), linfoma de Burkitt y linfomas de células T periféricas (PTCL), así como mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (MDS), mielodisplasia con mielofibrosis;
- enfermedades neoplásicas tales como la mastocitosis, tumores sólidos, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma de riñón, carcinoma de estómago, carcinoma hepático, carcinoma colorrectal, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón, carcinoma neuronal, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de próstata.

Un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar para tratar una enfermedad o trastorno divulgado anteriormente, tales como trastornos hematológicos y/o trastornos proliferativos. El trastorno proliferativo puede ser cáncer.

En los procedimientos actualmente divulgados, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden usar como único ingrediente farmacéutico activo o en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo.

La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos hematológicos y trastornos proliferativos, el uso que comprende de manera simultánea o secuencialmente administrar a un sujeto humano o animal en necesidad del mismo al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo, en cantidades suficientes para proporcionar un efecto terapéutico.

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como un compuesto de fórmula (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente farmacéutico activo como una preparación combinada para su uso secuencial, simultáneo o separado en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos hematológicos y trastornos proliferativos.

La presente invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como un compuesto de fórmula (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo opcionalmente en combinación con otro agente farmacéuticamente activo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno hematológico y un trastorno proliferativo.

Aunque los procedimientos y usos divulgados anteriormente se refieren a un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que sea técnicamente compatible, se debe entender que se puede referir igualmente a composiciones farmacéuticas que incluyen los mismos compuestos.

Procedimientos sintéticos generales

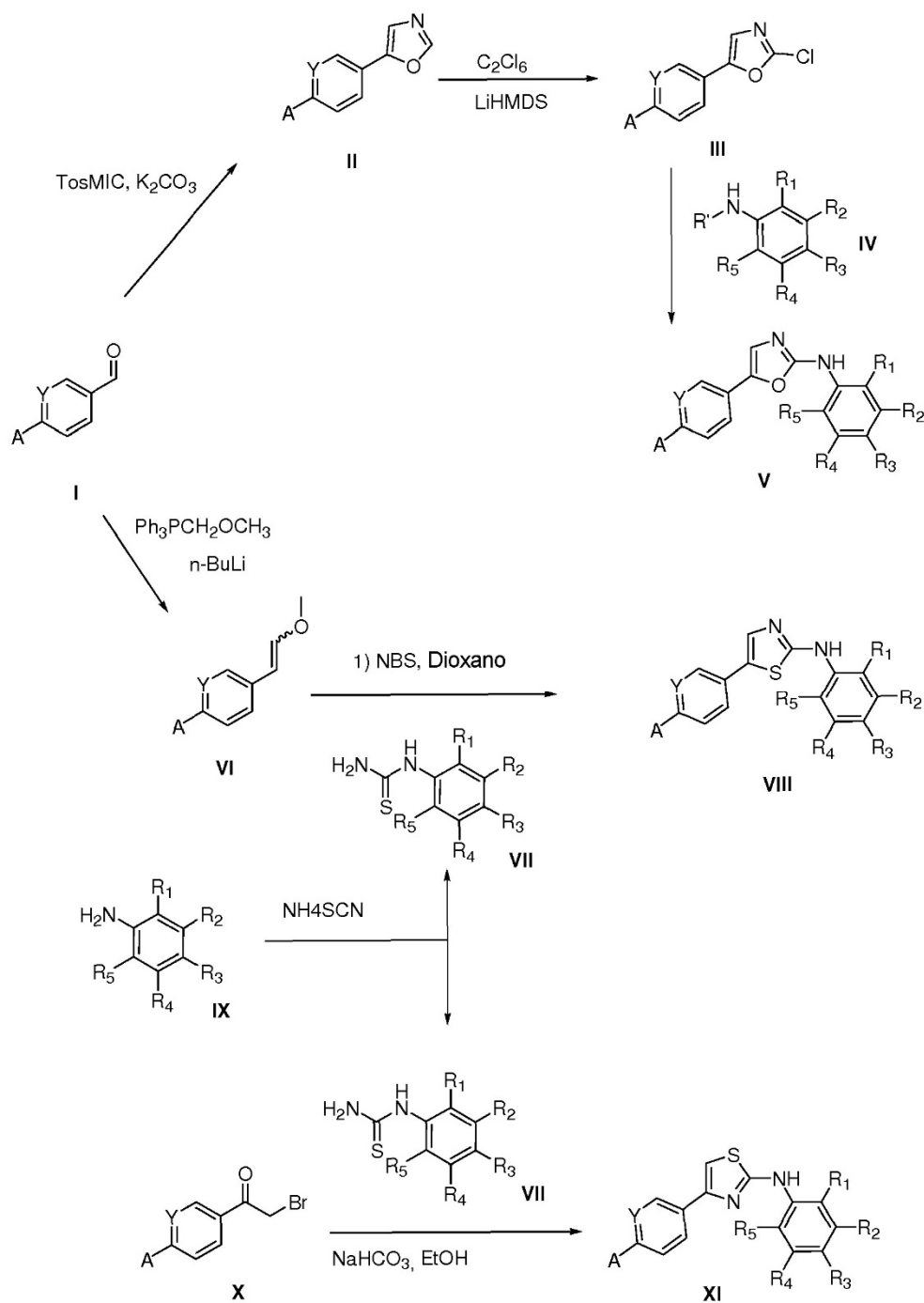
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante diversos procedimientos, incluyendo procedimientos descritos en los Esquemas 1-2, donde los sustituyentes son como se definen en la fórmula (I), anterior, excepto donde se indique adicionalmente. Los procedimientos sintéticos descritos a continuación son meramente ejemplares, y los compuestos de la invención se pueden sintetizar por vías alternativas como se aprecia por los expertos en la técnica.

Por consiguiente, la síntesis de los derivados de amino-oxazol **V** fue sometida a aldehídos aromáticos que son los primeros en reaccionar **I** con *p*-toluenosulfonilmetil isocianuro (TosMIC) para preparar los derivados de oxazol correspondientes **II** usando el procedimiento de Van Leusen y col. (Tetrahedron Lett., 1972, 23, 2369) (Esquema 1). Los aldehídos no comerciales se prepararon usando procedimientos de la bibliografía para introducir el grupo aldehído o bien a partir del compuesto aromático bromado correspondiente usando un reactivo organometálico y DMF o a partir de la oxidación de tolueno correspondiente de acuerdo con el procedimiento de Frey y col. (Tetrahedron Lett., 2001, 39, 6815) o a partir de la reacción que emplea la dibromación de bromo-picolinas seguido de hidrólisis usando una solución acuosa de carbonato de calcio usada en el procedimiento de Bombrun y col. (Tetrahedron Lett., 2005, 36, 6033). En segundo lugar, los compuestos **II** fueron funcionalizados además a continuación por desprotonación de la fracción de oxazol por una base orgánica adecuada y se usó cloración electrofílica posterior para preparar los compuestos de 2-cloro-oxazol **III**. Una reacción de desplazamiento nucleofílico directo mediante compuestos de anilina **IV** (donde R' es hidrógeno), en presencia de un solvente adecuado tal como alcohol y con calentamiento a una temperatura elevada, en general, debe dar los compuestos diana finales **V**. Los compuestos **V** también se puede

obtener haciendo reaccionar compuestos **IV** (donde R' es un grupo acetilo) y compuestos **III** en presencia de hidruro sódico y en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida (documento WO/2007/131953).

La síntesis de los derivados de aminotiazol **VIII** fueron sometido en primer lugar por reacción de aldehídos aromáticos **I** con (metoximetil)trifenil fosfonio cloruro para preparar los derivados de enol éter correspondientes **VI** usando la reacción de Wittig descrita por Iwao y col. (J. Org. Chem. 2009, 74, 8143). En segundo lugar, se realizó una ciclización con el enol éter **VI**, derivados de tiourea **VII** y *N*-bromosuccinimida (NBS) usando el procedimiento de Zhao y col. (Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2101). Los derivados de tiourea **VII** se sintetizaron mediante la reacción de anilina **IX** y tiocianato de amonio.

10

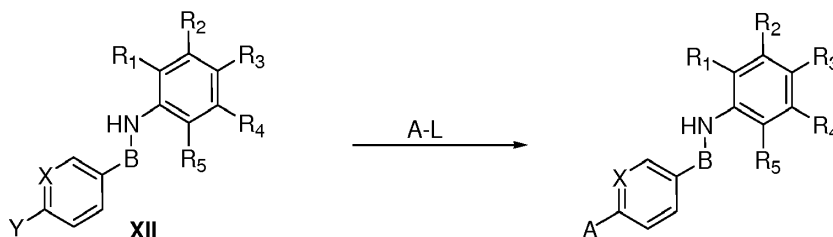


Esquema 1

La síntesis de los derivados de aminotiazol **XI** fueron sometidos usando la reacción de Hantzsch por una ciclización con la 2-bromocetona **X** y derivados de tiourea **VII** en condiciones básicas en presencia de un solvente adecuado tal 5 como alcohol y con calentamiento a una temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (I) alternativamente se pueden preparar mediante la reacción de acoplamiento de cobre o paladio de acuerdo con el Esquema 2 a continuación, haciendo reaccionar el compuesto **XII** y heterociclo opcionalmente sustituido A-L, donde Y puede ser H, Br o Cl y L es hidrógeno, ácido borónico, éster borónico o estanilo 10 de trialquilo. El experto en la materia es capaz de reconocer que los compuestos **XII** se pueden preparar

alternativamente de acuerdo con el protocolo descrito en el esquema 1 anterior.



Esquema 2

5

EJEMPLOS

La invención se ilustra ahora mediante los ejemplos que representan realizaciones preferidas actuales que constituyen una parte de la invención pero que de ningún modo tienen un uso limitativo de su alcance.

10

A. SÍNTESIS DE COMPUESTOS

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos de preparación, pero estos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. General: todos los productos químicos usados fueron productos comerciales de grado reactivo. Los solventes fueron de grado comercial anhidro y se usaron sin purificación adicional. El progreso de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina usando gel de sílice prerrevestido 60F 254, placas de TLC Merck, que se visualizaron bajo luz UV. Las multiplicidades en espectros ¹H RMN se indican como singlete(s), singlete ancho (br s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (q) y el multiplete (m) y el espectro de RMN se llevaron a cabo ya sea en un espectrómetro Bruker de 300 o 500 MHz.

20

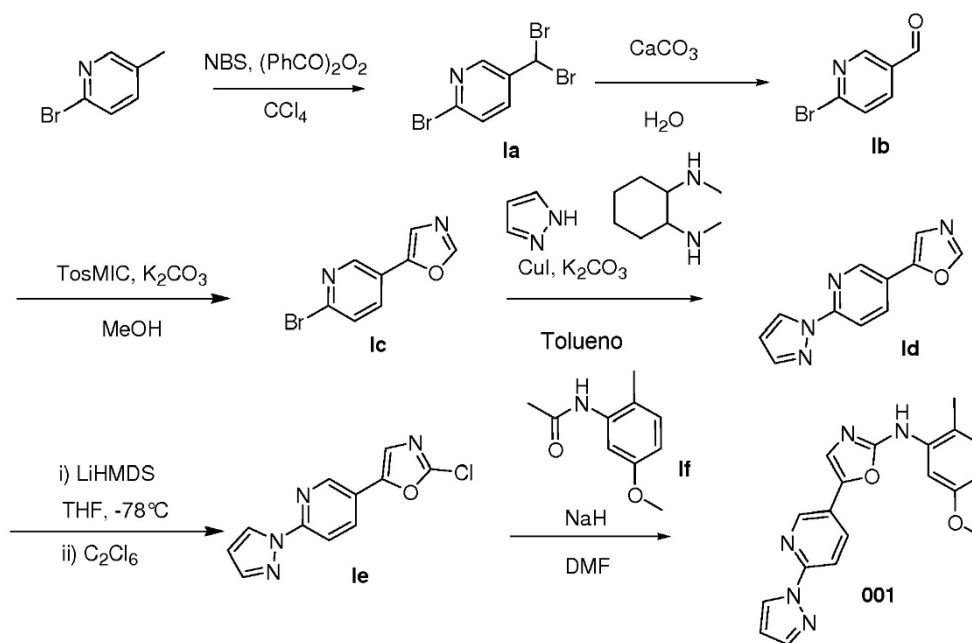
Abreviaturas

	<i>n</i> -Buli	<i>n</i> -Butil litio
	<i>t</i> -BuOH	<i>Terc</i> -Butil alcohol
25	CaCO ₃	Carbonato Cálcico
	CCl ₄	Tetracloruro de carbono
	C ₂ Cl ₆	Hexacloroetano
	CDCl ₃	Deuterocloroformo
	Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
30	CuI	Yoduro de cobre
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
35	DMSO- <i>d</i> ₆	Hexadeuterodimetil sulfóxido
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	Et ₂ O	Dietil éter
40	Et ₃ N	Trietilamina
	h	Hora(s)
	H ₂ O	Agua
	H ₄ N ₂	Monohidrato de hidrazina
	HCl	Ácido clorhídrico
45	Conc. HCl	Ácido clorhídrico concentrado (37 %)
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	iPrOH	2-propanol
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KHCO ₃	Hidrogenocarbonato de potasio
50	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	Metanol
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	Mins	Minutos
	NaCl	Cloruro sódico

- NaH Hidruro de sodio
 NaHCO₃ Hidrogenocarbonato de sodio
 NaNO₂ Nitrito de sodio
 NaOEt Etóxido de sodio
 5 NaOH Hidróxido de sodio
 NBS N-bromo-succinimida
 NH₄Cl Cloruro de amonio
 NH₄SCN Tiocianato de amonio
 Pd/C Paladio sobre 10 % de carbono en peso
 10 Pd₂(dba)₃ Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
 PE Éter de petróleo
 (PhCO)₂O₂ Peróxido de benzoilo
 SnCl₂·2H₂O Dihidrato de cloruro de estaño (II)
 TA Temperatura ambiente
 15 TFA Ácido trifluoroacético
 THF Tetrahidrofurano
 TosMIC *p*-toluenosulfonilmetil isocianuro
 Xantphos 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

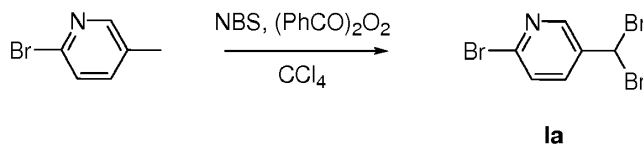
20 **A.1. Compuesto 001:**

Enfoque sintético de compuesto 001



25

Preparación de 2-bromo-5-(dibromometil)piridina (1a)

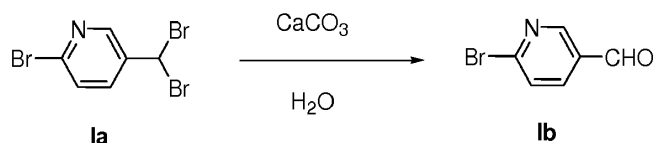


- 30 A una solución de 2-bromo-5-metil-piridina (3.000 g, 17,44 mmol) en CCl₄ se añadieron (30 ml) de N-bromosuccinimida (6.829 g, 38,36 mmol) y peróxido de benzoilo (506 mg, 2,09 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 horas en condiciones de oscuridad. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió PE. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con más PE. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano al 10 % como eluyente para dar el compuesto intermedio 1a (4,6 g, 80 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4
- 35

Hz, 1H), 6,61 (s, 1H).

Preparación de 6-bromonicotinaldehído (**1b**)

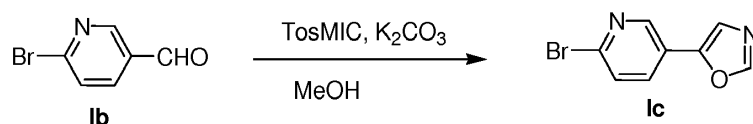
5



Una solución del compuesto intermedio **1a** (3.650 g, 11,07 mmol), carbonato cálcico (2.437 g, 24,35 mmol) en agua (80 ml) se agitó a 105 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto intermedio **1b** (1.890 g, 92 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

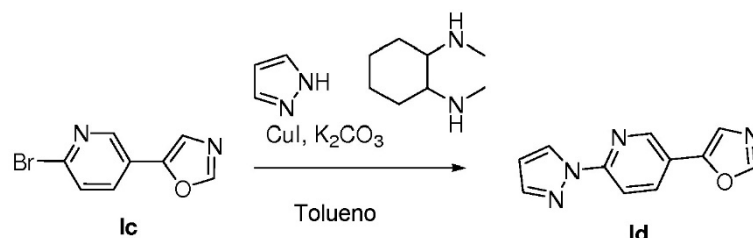
Preparación de 5-(6-bromopiridin-3-il)oxazol (**1c**)

15



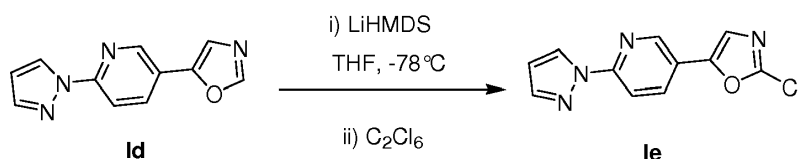
A una solución del compuesto intermedio **1b** se añadieron (1,600 g, 8,60 mmol) en MeOH (35 ml) K₂CO₃ (3.567 g, 25,80 mmol) y TosMIC (2,015 g, 10,32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 30 %/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **1c** (1,371 g, 71 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H).

25 Preparación de 5-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)oxazol (**1d**)



En un tubo sellado, a una solución del compuesto intermedio **1c** (1.000 g, 4,44 mmol) en tolueno seco (6 ml) se añadieron sucesivamente pirazol (454 mg, 6,66 mmol), carbonato de potasio (1.228 g, 8,88 mmol), rac-trans-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (137 μL, 0,89 mmol) y yoduro de cobre (42 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 3 días. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía en gel de sílice usando de 0 a 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio **1d** (817 mg, 87 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,6, 1,7 Hz, 1H).

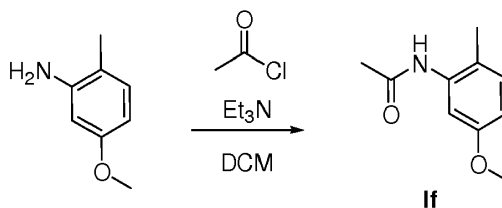
40 Preparación de 5-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-clorooxazol (**1e**)



A una solución agitada del intermedio **1d** (817 mg, 3,85 mmol) en THF seco (26 ml) se añadió una solución de LiHMDS

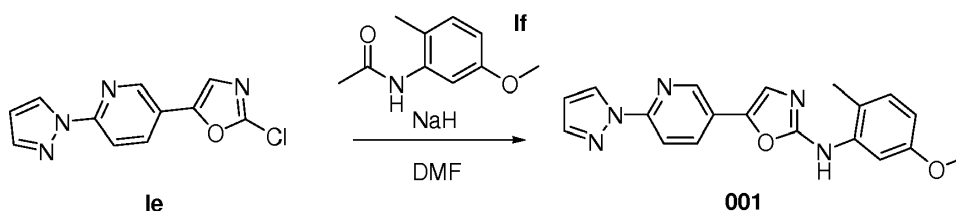
en THF seco (4,23 ml, 4,23 mmol) gota a gota a -78 °C durante más de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió C₂Cl₆ (1.094 g, 4,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **le** (736 mg, 78 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,55 (m, 1H).

10 Preparación de N-(5-metoxi-2-metilfenil)acetamida (**If**)



A una solución de 5-metoxi-2-metil-fenilamina (4.000 g, 29,16 mmol) en DCM seco (60 ml) se añadieron sucesivamente Et₃N seco (12,2 ml, 87,48 mmol) y cloruro de acetilo (4,2 ml, 58,32 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 40 al 60 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **If** (4.952 g, 95 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

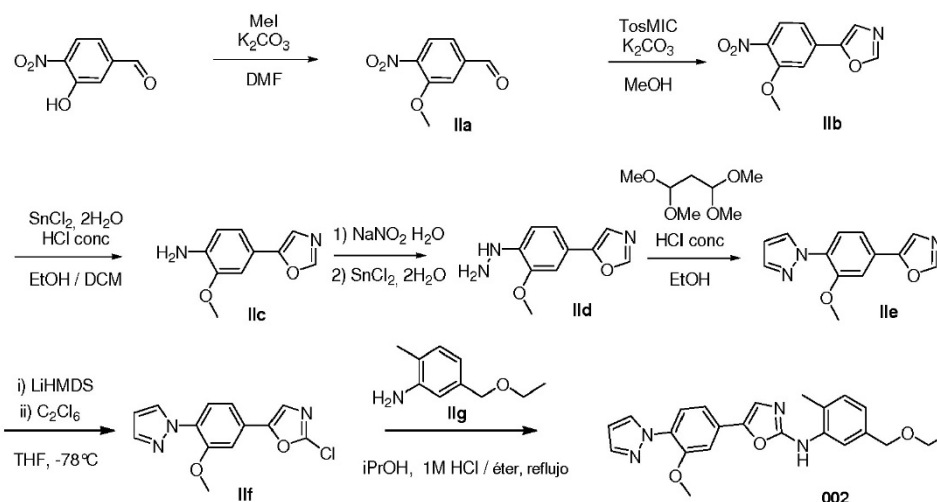
Preparación de 5-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(5-metoxi-2-metilfenil)oxazol-2-amina (**001**)



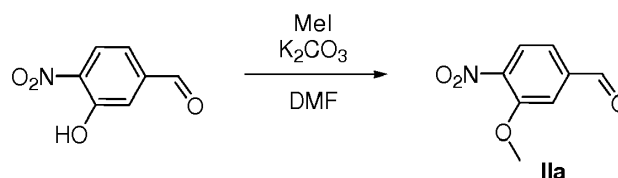
A una solución de dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (162 mg, 4,06 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió una solución del intermedio **If** (363 mg, 2,03 mmol) en DMF seco (5 ml) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y una solución de intermedio **le** (500 mg, 2,03 mmol) se añadió en DMF seco (5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (3 veces), con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 10 al 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener **001** (480 mg, 68 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66, 6,51 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

A.2. Compuesto 002:

40 Enfoque sintético de compuesto 002



Preparación de 3-metoxi-4-nitrobenzaldehído (IIa)

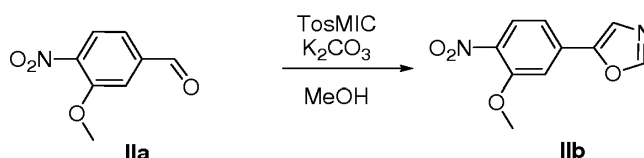


5

A una solución de 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído (2.000 g, 11,98 mmol) en DMF (24 ml) se añadieron K_2CO_3 (1.687 g, 12,22 mmol) y yodometano (1,52 ml, 24,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ (3 veces), con agua, con solución saturada de $NaCl$, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto intermedio **IIa** (2.137 g, 98 %). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

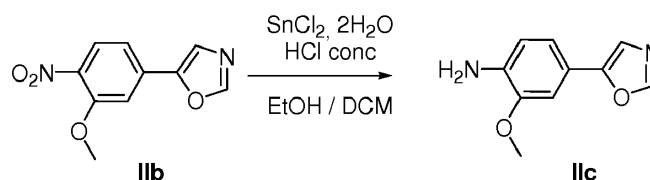
Preparación de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)oxazol (IIb)

15



Se preparó como para el compuesto intermedio **1c** anterior a partir del compuesto intermedio **11a** para obtener el compuesto intermedio **11b** (2.708 g, 100 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

Preparación de 2-metoxi-4-(oxazol-5-il)anilina (IIc)



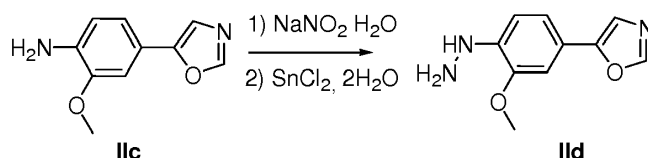
25

23 A una solución del compuesto intermedio **IIb** (2.708 g, 12,30 mmol) en EtOH/DCM (104/46 ml), se añadieron SnCl₂·2H₂O (13.875 g, 61,50 mmol) y HCl conc. (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y se añadió una solución acuosa de NaOH (2,5 M) hasta conseguir un pH básico. El producto bruto se extrajo con DCM dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía

30

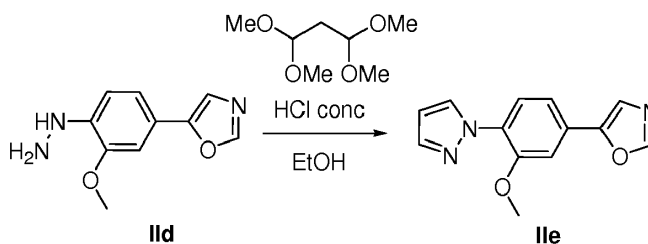
sobre gel de sílice usando del 0 al 40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **IIc** (1.972 g, 84 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

5 Preparación de 5-(4-hidrazinil-3-metoxifenil)oxazol (**IIc**)



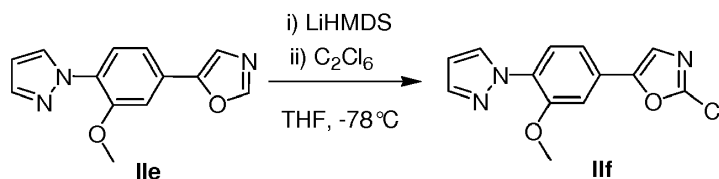
A una suspensión del compuesto intermedio **IIc** (1.972 g, 10,37 mmol) en HCl 6N (25 ml) se añadió una solución de NaNO₂ (787 mg, 11,47 mmol) en H₂O (10 ml) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió SnCl₂·2H₂O (6.784 g, 30,07 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de NaOH 2,5N hasta obtener un pH básico y el producto bruto se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto intermedio **IIId** (1.834 g, 86 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).

Preparación de 5-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol (**Ile**)



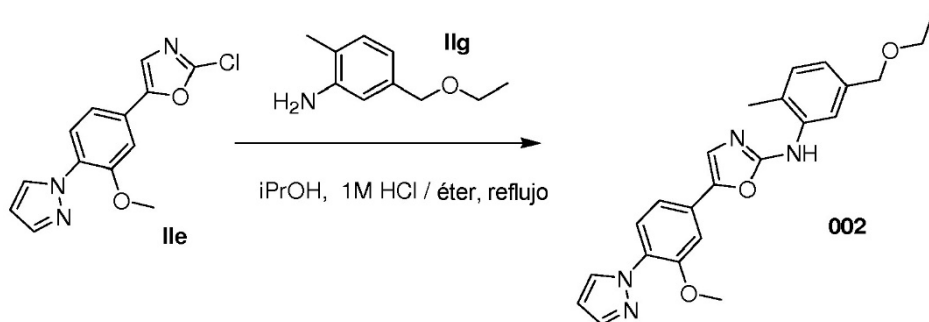
A una suspensión del compuesto intermedio **IIId** (1.834 g, 8,94 mmol) en EtOH (30 ml) se añadieron malonaldehído bis(dimetil acetal) (1,63 ml, 9,84 mmol) y HCl conc. (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse, se diluyó la solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **Ile** (1.380 g, 64 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,46 - 6,43 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

Preparación de 2-cloro-5-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol (**IIIf**)



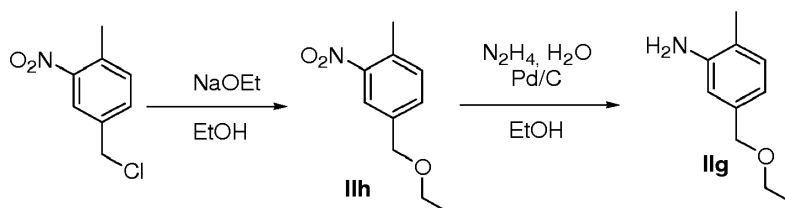
Se preparó como para el compuesto intermedio anterior **Ile** seguido de cromatografía en gel de sílice usando del 0 al 20 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio **IIIf** (1.380 g, 88 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

Preparación de N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)-5-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-amina (002)



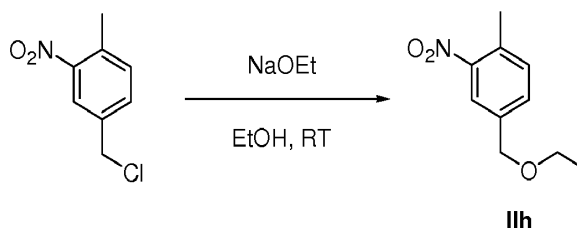
A una solución intermedia **Ile** (300 mg, 1,09 mmol) en iPrOH seco (2 ml) se añadieron compuesto intermedio **IIg** (171 mg, 1,04 mmol) y una solución de HCl en éter (220 μ l, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Se secaron los orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **002** (230 mg, 55 %). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,33 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Enfoque sintético de (IIg)



15

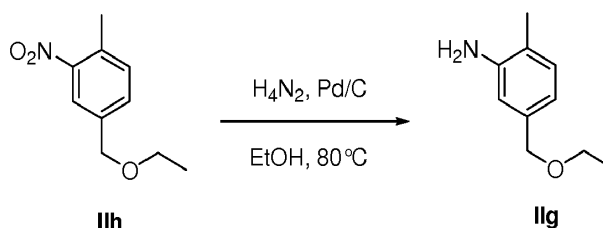
Preparación de 4-etoximetil-1-metil-2-nitro-benzeno (IIh)



A una solución de etóxido de sodio (75 ml, 246,42 mmol) en etanol seco se le añadió 4-clorometil-1-metil-2-nitro-benzeno (15.000 g, 82,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y el etanol se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se extrajo con DCM dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **IIh** (15.364 g, 96 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,56 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

30

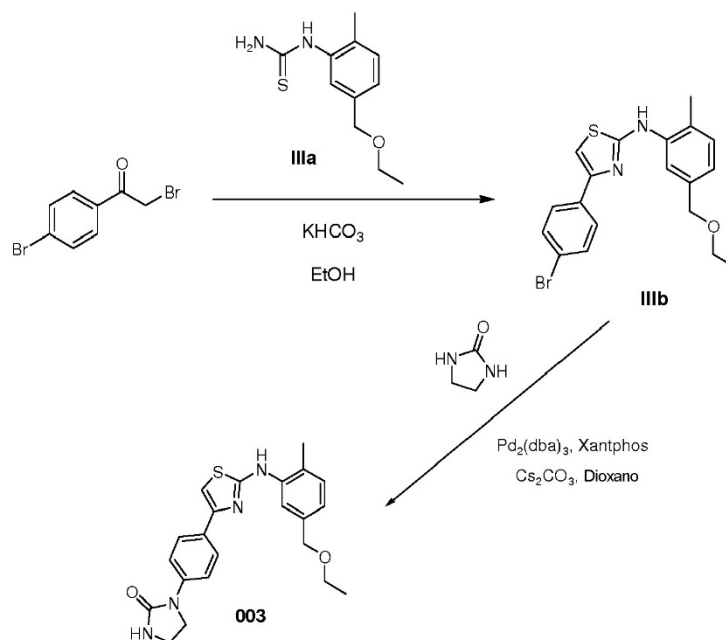
Preparación de 5-etoximetil-2-metil-fenilamina (IIg)



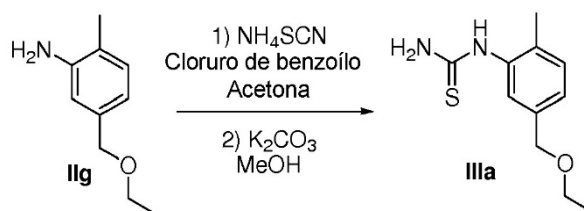
A una solución del compuesto intermedio **IIh** (15.364 g, 78,70 mmol) en etanol (500 ml) se añadieron sucesivamente Pd/C (5.405 g, 0,33 % en peso) y monohidrato de hidrazina (10,7 ml, 212,49 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla caliente se filtró sobre una almohadilla de celite® y se lavó con etanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto intermedio **IIg** (13.779 g, 100 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A.3. Compuesto 003:

Enfoque sintético de compuesto 003

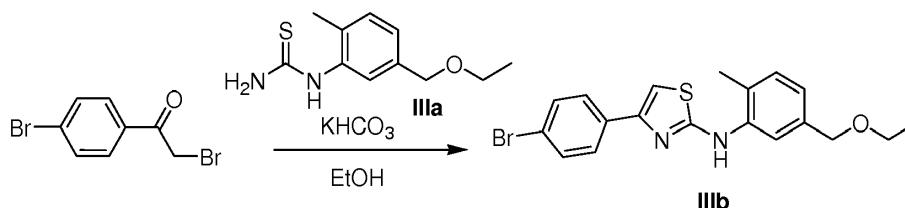


15 Preparación de 1-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)tiourea (IIIa)



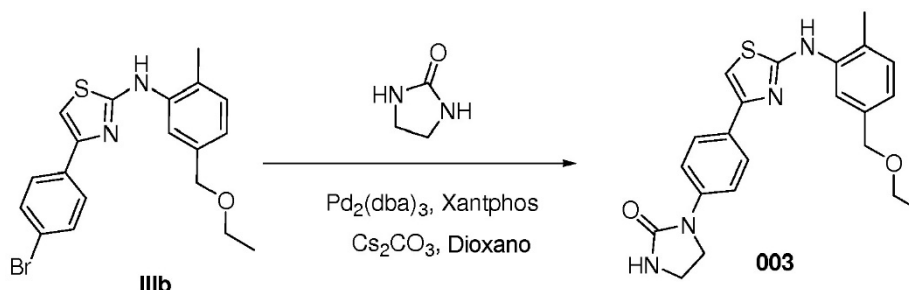
A una solución de tiocianato de potasio (2.534 g, 33,29 mmol) en acetona (35 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente como solución de cloruro de benzoílo (3,5 ml, 30,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 50 °C. A continuación, se añadió una solución del compuesto intermedio **IIg** (5.000 g, 30,26 mmol) en acetona (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 minutos. Se añadió agua y el sólido se filtró, se lavó con más agua y éter para obtener un sólido blanco. Una solución de este último con carbonato de potasio (7.946 g, 57,49 mmol) en MeOH (27 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el sólido se lavó con agua y éter para obtener el compuesto intermedio **IIIa** (5.800 g, 78 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación de 4-(4-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)tiazol-2-amina (IIIb)



A una solución de 2,4'-dibromoacetofenona (1.500 g, 5,39 mmol) en EtOH (54 ml) se le añadió el compuesto intermedio **IIIa** (1.211 g, 5,39 mmol) y carbonato de hidrógeno de potasio (1.621 g, 16,02 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Se secaron los orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **IIIb** (2.000 g, 92 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

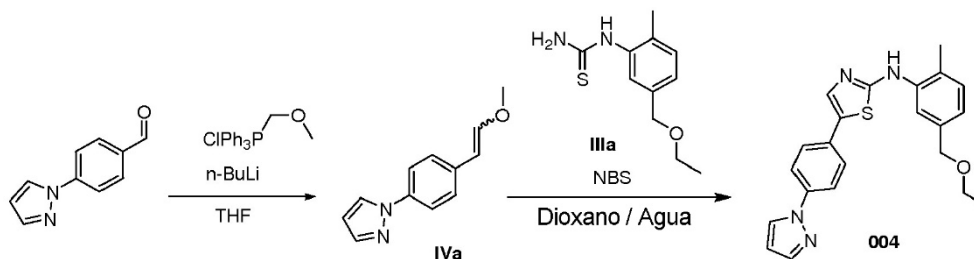
Preparación de 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona (**003**)



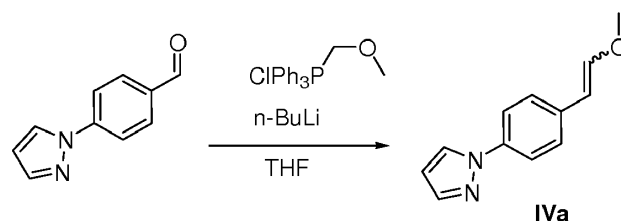
En un tubo sellado, a una solución de **IIIb** (500 mg, 1,29 mmol) en dioxano seco (7 ml) se añadieron sucesivamente 2-imidazolidinona (556 mg, 6,45 mmol), carbonato de cesio (1.052 g, 3,23 mmol), xanfós (75 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos antes de la adición de Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,04 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 60 al 90 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **003** (260 mg, 52%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,913,83 (m, 2H), 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

A.4. Compuesto 004:

Enfoque sintético de compuesto 004

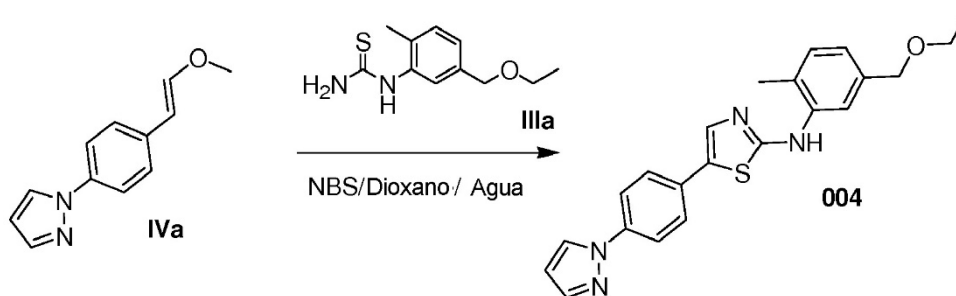


Preparación de (E/Z)-1-(4-(2-metoxivinil)fenil)-1H-pirazolo (**IVa**)



A una solución de cloruro de (metoximetil)trifosfonio (5.973 g, 17,43 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió una solución de *n*-BuLi en THF seco (4,7 ml, 11,62 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, una solución de 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído (1.000 g; 5,81 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 20 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio (E/Z) 50/50 **IVa** (758 mg, 65 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 6,47 - 6,43 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

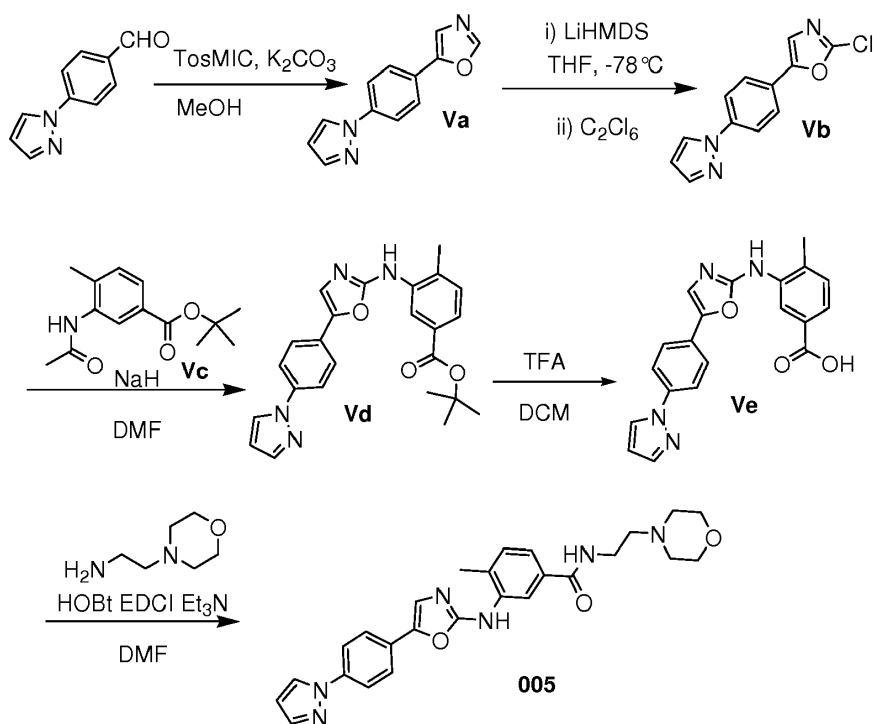
15 Preparación de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)tiazol-2-amina (004)



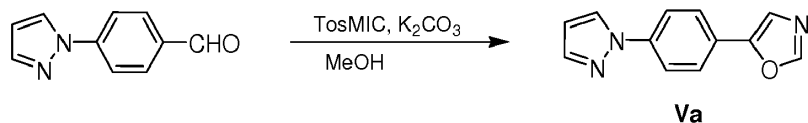
A una solución del compuesto intermedio **IVa** (200 mg, 1,00 mmol) en dioxano/agua (1/1 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (196 mg, 1,10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió el compuesto intermedio **IIIa** (224 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **004** (270 mg, 69%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 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).

30 A.5. Compuesto 005:

Enfoque sintético de compuesto 005



Preparación de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol (**Va**)

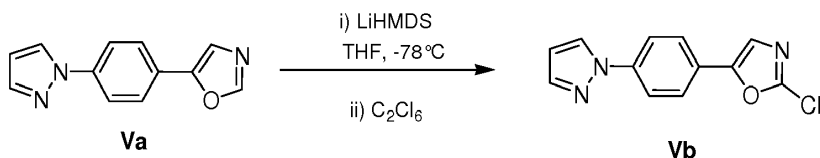


5

Se preparó como para el compuesto intermedio **Ic** anterior a partir de 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldeído seguido de cromatografía en gel de sílice usando 40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio **Va** (23.637 g, 96 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,54 - 6,47 (m, 1H).

10

Preparación de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-clorooxazol (**Vb**)

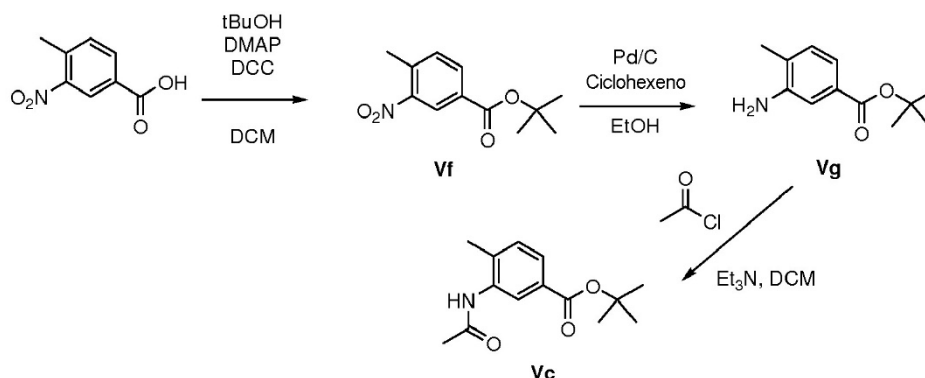


15

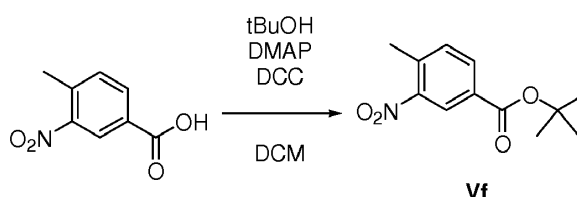
Se preparó como para el compuesto intermedio anterior **Ie** a partir del compuesto intermedio **Va** seguido de cromatografía en gel de sílice usando el 30 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio **Vb** (7 g, 100 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 1H).

20

Enfoque sintético de (**Vc**)



Preparación de terc-butil 4-metil-3-nitrobenzoato (Vf)

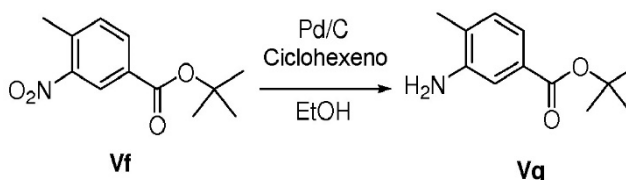


5

A una solución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (6.000 g, 33,12 mmol) en DCM seco, se añadieron sucesivamente DMAP (404 mg, 3,312 mmol), t-BuOH (2.946 g, 27,602 mmol) y DCC (8.200 g, 27,602 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con más DCM y el filtrado se concentró. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 20 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **Vf** (6.793 g, 86 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Preparación de terc-butil 3-amino-4-metilbenzoato (Vg)

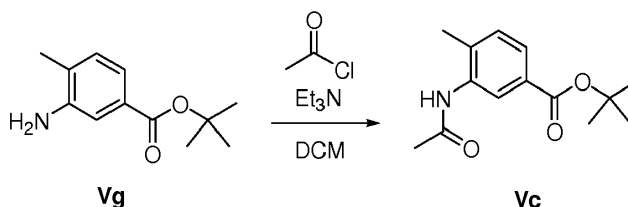
15



A una solución del compuesto intermedio **Vf** (6.793 g, 28,64 mmol) en EtOH (60 ml) y desgasificado con nitrógeno se añadieron Pd/C (1.200 g) y ciclohexeno (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre almohadilla de Celite®, se lavó con más EtOH y el filtrado se concentró para obtener el compuesto intermedio **Vg** (6.200 g, 100 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

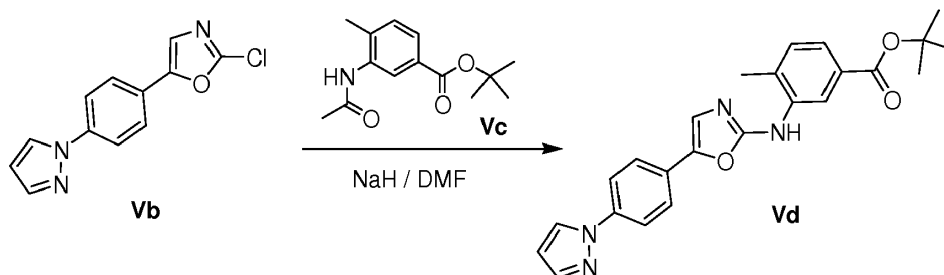
Preparación de terc-butil 3-acetamido-4-metilbenzoato (Vc)

25



Se preparó como para el compuesto intermedio **Vg** anterior a partir del compuesto intermedio **Vg** seguido de purificación por cromatografía en gel de sílice usando 25 a 40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para proporcionar el compuesto intermedio **Vc** (6.296 g, 84 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

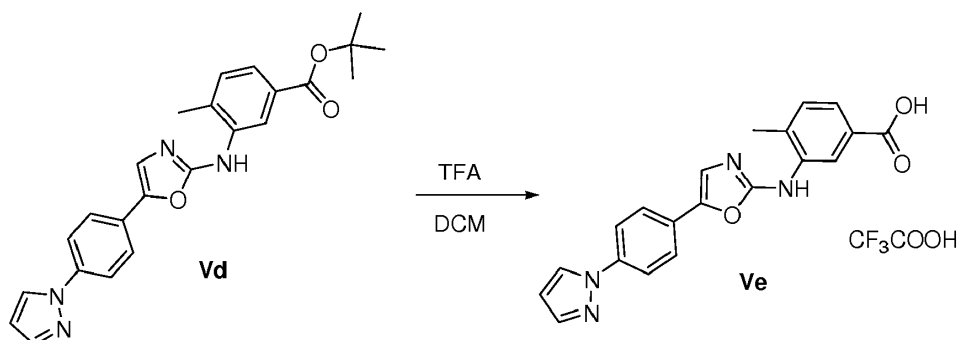
Preparación de terc-butil 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-ilamino)-4-metilbenzoato (Vd)



5 Se preparó como para **001** anterior a partir de los compuestos intermedios **Vb** y **Vc** seguido de purificación por cromatografía en gel de sílice usando 10 a 40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para proporcionar el compuesto intermedio **Vf** (1.100 g, 65 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,47 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

10

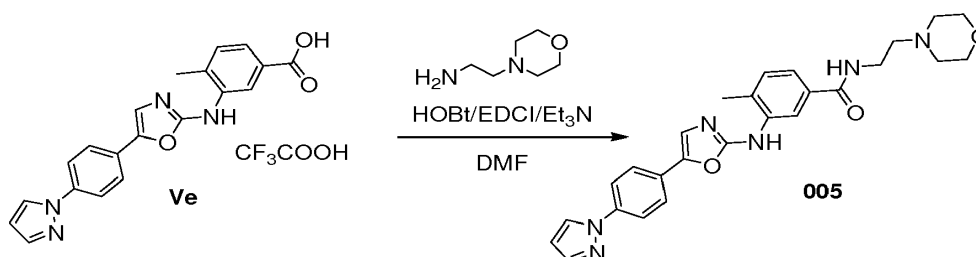
Preparación de ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-ilamino)-4-metilbenzoico (Ve)



15 A una solución de compuesto intermedio **Vd** (1.100 g, 2,64 mmol) en DCM (13 ml), se le añadió TFA gota a gota (2,7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, el sólido se trituró en Et_2O y se filtró para obtener el compuesto intermedio **Ve** (1.200 g, 96 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,62 - 6,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

20

Preparación de 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-ilamino)-4-metil-N-(2-morfolinoetil)benzamida (005)



25

A una solución del compuesto intermedio **Ve** (200 mg, 0,42 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadieron sucesivamente HOBt (83 mg, 0,61 mmol), EDCI (159 mg, 0,83 mmol), Et_3N (464 μl , 6,32 mmol) y 2-morfolinoetanamina (72 μl , 0,55 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 (3 veces), con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía en gel de sílice usando del 0 al 20 % de MeOH/EtOAc como eluyente para obtener **005** (165 mg, 83 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 7,9, 1,7$

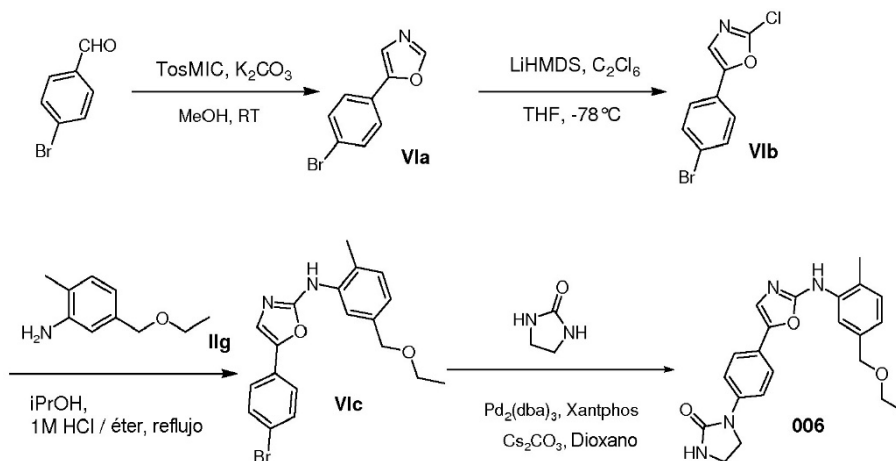
30

Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 4H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

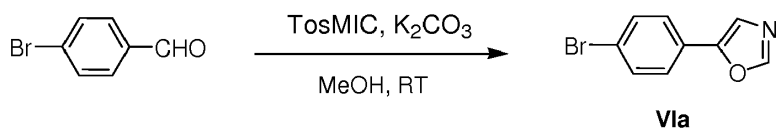
A.6. Compuesto 006:

5

Enfoque sintético de compuesto 006

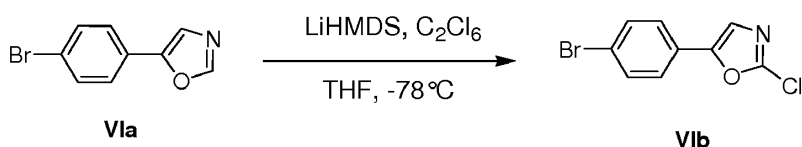


10 Preparación de 5-(4-bromofenil)oxazol (VIa)



Se preparó como para el compuesto intermedio Ic anterior a partir de 4-bromobenzaldehído para obtener el compuesto intermedio **VIa** (15.000 g, 95 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H).

Preparación de 5-(4-bromofenil)-2-clorooxazol (VIb)

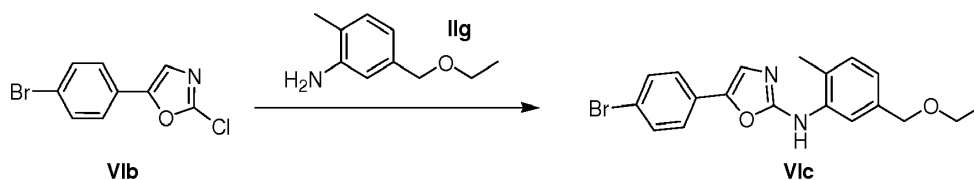


20

Se preparó como para el compuesto intermedio **Ic** anterior a partir del compuesto intermedio **VIa** seguido de cromatografía en gel de sílice usando el 5% de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio **VIb** (9.000 g, 98 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H).

25

Preparación de 5-(4-bromofenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina (VIc)

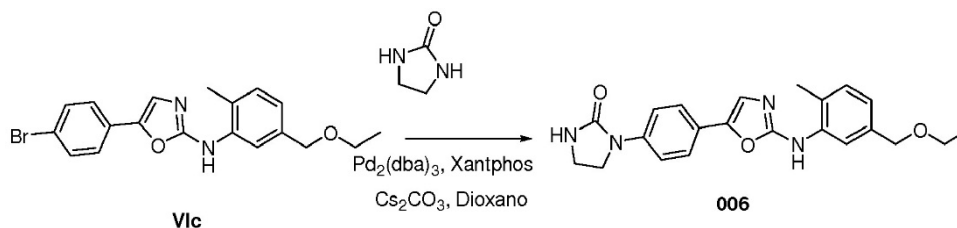


30

Se preparó como para **002** anterior a partir de los compuestos intermedios **VIb** and **IIg** seguido de cromatografía en gel de sílice usando del 0 al 20 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto intermedio **VIc** (4.234 g, 68 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 9,9$ Hz, 3H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, J

= 7,0 Hz, 3H).

Preparación de 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona (006)



En un tubo sellado, a una solución de **VIc** (500 mg, 1,29 mmol) en dioxano seco (7 ml) se añadieron sucesivamente 2-imidazolidinona (556 mg, 6,45 mmol), carbonato de cesio (1.052 g, 3,23 mmol), xantfos (75 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos antes de la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 mg, 0,04 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando del 10 al 50 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener el producto intermedio **006** (260 mg, 52%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,453,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A.7. Compuesto 007-050:

Los compuestos 007-050 de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente y los procedimientos sintéticos generales.

B. EJEMPLO FARMACOLÓGICO: ACTIVIDAD ANTITUMORAL

B.1. Introducción:

A mediados de los años 1980, muchas líneas celulares tumorales se han establecido en todo el mundo, y muchos estaban disponibles en repositorios tales como la American Type Culture Collection. A finales de 1980, la 'US National Cancer Institute 60 human tumor cell line anticancer drug screen' (NCI60) se desarrolló como herramienta de cribado de compuestos para la actividad inhibidora del crecimiento. Consta de 60 líneas de células tumorales humanas que representan 9 tipos de cáncer, la NCI60 ha sido un recurso evaluación de compuesto para la comunidad de investigación (Sharma y col., Nature Reviews, 2010, 10, 241; Shoemaker, Nature Reviews, 2006, 6, 813).

Este enfoque de perfiles basados en células de alto rendimiento fue crucial para el descubrimiento de varios agentes que posteriormente demostraron ser capaces de ofrecer actividad terapéutica. Quizás la contribución más importante de la NCI60 a la quimioterapia actual fue el desarrollo del proteasoma inhibidor Bortezomib que fue aprobado por la FDA en 2003. A pesar de que la relevancia fisiológica y la utilidad de este enfoque para evaluar la eficacia del fármaco siguen siendo controvertidos, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que este sigue siendo una de las mejores herramientas para la identificación y caracterización de agentes medicinales que potencialmente pueden producir un beneficio clínico en pacientes con cáncer.

Los compuestos de fórmula (I) se ensayaron frente a un grupo de aproximadamente 34 líneas celulares tumorales humanas que representan 17 tipos de cáncer, es decir, leucemia (representado por 1 línea celular), linfoma (4 líneas celulares), mieloma (1 línea celular), colorrectal (2 líneas celulares), cabeza y cuello (3 líneas celulares), pulmón (3 líneas celulares), melanoma (2 líneas celulares), páncreas (2 líneas celulares), próstata (2 líneas celulares), ovario (2 líneas celulares), mama (2 líneas celulares), riñón (2 líneas celulares), estómago (2 líneas celulares), hígado (2 líneas celulares), cerebro (2 líneas celulares), hueso (1 línea celular), sarcoma de Erwing (1 línea celular).

B.2. Procedimientos

Cribado de proliferación de compuestos basado en células

Se realizó el ensayo de supervivencia/proliferación basado en células CellTiter-Blue (Promega G8080) en líneas celulares tumorales. Un total de $1,10^4$ células/pocillo/50 μl se sembraron en una placa de 96 pocillos. El tratamiento se inició mediante la adición de una solución 2x de fármaco de 1/10 diluciones en serie que van desde 0 a 10 μM . Las

células se cultivaron durante 48 horas a 37 °C y a continuación, se incubaron con 10 µl/pocillo de reactivo CellTiter-Bleue de Promega durante 4 horas a 37 °C. La cantidad de colorante de resorufina formado se cuantificó por su emisión de fluorescencia a 590 nm usando un espectrofotómetro de barrido multipocillo (OPTIMA, BMG labtech, Francia). Se usó un pocillo de blanco sin células como un control de fondo para el espectrofotómetro.

5

Ejemplos de líneas celulares ensayadas

A375, A4513, A498, A549, ACHN, AGS, BT20, BXPC3, CALU6, CLS354, DLD1, DU145, H1299, HCT116, HEP2, HEPG2, HGC27, HL60, HUT78, KARPAS299, MDAMB231, MELWO, MESSA, OPM2, PANC1, PC3, PLCPRF5,

10 REC1, RL, SW579, TOV112D, U118, U2OS, U87MG.

B.3. Resultados

Actividad antitumoral de los compuestos de fórmula (I)

15

Tabla 2: Actividad antitumoral de compuestos de fórmula (I) en líneas celulares tumorales hematopoyéticas (IC50 medido)

Ejemplo	Leucemia	Linfoma				Mieloma
	HL60	HUT78	KARPAS299	REC1	RL	OPM2
001	+	+	++	++	N.D.	+
002	+	+	+	+	N.D.	+
003	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
004	+	+	+	+	N.D.	+
005	+	+	+	+	N.D.	+
006	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
007	+++	++++	++++	++++	N.D.	+++
008	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
009	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
010	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
011	+	+	+	+	N.D.	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+++	++	++	++	N.D.	+++
014	+	+	+++	+	N.D.	+
015	++++	++++	++++	++++	N.D.	+++
016	+	+	+	+	N.D.	+
017	+	+	+	+	N.D.	+
018	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
021	+++	++	+++	+++	N.D.	+++
022	+	+	+++	++	N.D.	++
023	+++	+++	+++	+++	N.D.	+++
024	+	+	+	+	N.D.	+
025	+	+	+	+	N.D.	+
026	+	+	+	+	N.D.	+

Ejemplo	Leucemia	Linfoma				Mieloma
	HL60	HUT78	KARPAS299	REC1	RL	OPM2
027	+	+	+	+	N.D.	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	N.D.	+
030	+	+	+	+	N.D.	+
031	+	+	+++	+	N.D.	+
032	+	+	+	+	N.D.	+
033	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
034	+	+++	+++	+++	N.D.	+
035	+	++	++	++	N.D.	+
036	+++	++++	++++	++++	N.D.	+++
037	+	+	+	N.D.	+	+
038	+++	+	+	+++	N.D.	+++
039	++	++	++	++	N.D.	+
040	+	+	+	+	N.D.	+
041	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
044	+++	++	+++	+++	N.D.	++
045	+	+	+	+	N.D.	+
046	+	+	+	+	N.D.	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+++	++	++	++	N.D.	++
049	+	+	+	+	N.D.	+
050	++	+	+++	++	N.D.	++

El IC50 dado en la Tabla 2 anterior se expresa como:

++++: IC50 ≤ 100 nM

+++ : 100 < IC50 ≤ 500 nM

++ : 500 < IC50 ≤ 1000 nM

+: IC50 > 1000 nM

N.D.: No Determinado

Tabla 3: Actividad antitumoral de los compuestos de la fórmula (I) en líneas celulares tumorales sólidas (IC50 medido)

Ej	Pulmón			Pecho		Cabeza y cuello		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354 4	HEP2	SW579
001	+	+	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+	+	+
003	+	+	+	+	++++	++++	+	+
004	+	+	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+	+	+
006	+	+	+	+++	++++	++++	+	+
007	+	+	+	+	+	++++	+++	+
008	N.D.	+	+	+	N.D.	N.D.	++++	++

Ej	Pulmón			Pecho		Cabeza y cuello		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354_4	HEP2	SW579
009	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
010	N.D.	++	+++	+	N.D.	N.D.	++++	++++
011	+	+	+	+	+	+	+	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+	+	+	+	+	+	+	+
014	+	+	+	+	+	+	+	+
015	+	+	+	+	+	++++	+	+
016	+	+	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+	+	+
018	++++	+	+	+	+	++++	++++	+
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	+	+	+	+	+++	++++	+	+
021	+	+	+	+	+	+++	+	+
022	+	+	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+++	+	+
024	+	+	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+	+	+
033	+	++++	+	+++	+	++++	++++	+
034	+	+	+	+	+	++	++	+
035	+	+	+	+	+	+	+	+
036	+	++	++	++	+	++++	+++	+
037	+	+	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+	++	+
039	+	+	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+	+	+
041	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
044	+	+	+	+	+	++	+	+
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Ej	Pulmón			Pecho		Cabeza y cuello		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354_4	HEP2	SW579
048	+	+	+	+	+	++	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+

Ex.	Colorectal		Riñón		Ovario		Próstata	
	DLD_1	HCT116	A498	ACHN	MESSA	TOV112D	DU145	PC3
001	+	+	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+	+	+
003	++++	++	++++	++++	+++	++++	+	++++
004	+	+	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+	+	+
006	++++	+	+++	++++	+	++++	+	++++
007	++	+	+	+++	+	++++	+	+++
008	+	++++	+	++++	+	++++	N.D.	++++
009	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
010	+	++++	+	++++	+	++++	N.D.	++++
011	+	+	+	+	+	+	+	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+	+	+	+	+	+	+	++
014	+	+	+	+	+	+	+	+
015	+	+	++	+	+	++	+	++++
016	+	+	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+	+	+
018	+	+++	++	++	+	++++	+	+
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	+++	+	+	+	+	+	+	++++
021	++	+	+	+	+	+	+	++
022	+	+	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+	+	+
024	+	+	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+	+	+

Ex.	Colorectal		Riñón		Ovario		Próstata	
	DLD_1	HCT116	A498	ACHN	MESSA	TOV112D	DU145	PC3
031	+	+	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+	+	+
033	++++	+++	+++	++++	+++	++++	+	++++
034	+	+	+	+	+	++	+	+
035	+	+	+	+	+	++	+	+
036	+	+	+	+++	+	++++	+	+++
037	+	+	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+	+	+
039	+	+	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+	+	+
041	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
044	+	+	+	+	+	+	+	++
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+	+	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteosarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
001	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+
003	++++	++++	+	+	+	++++
004	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+
006	++++	++++	+	+	+++	++++
007	++++	+	+	+	+	+++
008	++++	++	N.D.	+	+	N.D.
009	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
010	++++	++++	N.D.	+	+	N.D.
011	+	+	+	+	+	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+	+	+	+	+	+++

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteosarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
014	+	+	+	+	+	++
015	+	+	+	+	+	+++
016	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+
018	++++	+	+	+	+++	++++
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	+	+	+	+	+	++++
021	+	+	+	+	+	+++
022	+	+	+	+	+	++
023	+	+	+	+	+	+++
024	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+
033	++++	++++	+++	+++	+++	++++
034	+	+	+	+	+	+
035	+	+	+	+	+	+
036	++++	++	+	+	+	+++
037	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	++
039	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+
041	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
044	+	+	+	+	+	+++
045	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+	+	+	+	+	++
049	+	+	+	+	+	+

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteosarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
050	+	+	+	+	+	++

Los IC50 mostrado en la tabla 3 se expresan como:

++++: IC50 < 100 nM

+++ : 100 < IC50 < 500 nM

++ : 500 < IC50 < 1000 nM

+: IC50 > 1000 nM

N.D.: No determinado

Los inventores observaron un efecto antiproliferativo muy eficaz en las líneas celulares mencionadas anteriormente por la clase de compuestos de fórmula (I) de la invención. Los compuestos enumerados en las Tablas 2 y 3 representan muy bien la clase de compuestos de fórmula (I).

5

C. AUSENCIA DE INHIBICIÓN DE PROTEÍNA QUINASA

Un perfilado *in vitro* de quinasa se llevó a cabo con el fin de evidenciar la ausencia de inhibición de la proteína quinasa por los compuestos de la invención.

10

DiscoverX (Ambit Biosciences) ha desarrollado un sistema de alto rendimiento (KINOMEScan™) para el cribado de los compuestos contra un gran número de quinasas humanas (456 quinasas).

Los compuestos de fórmula (I) se cribaron a una concentración de 1 µM, y los resultados de interacciones de unión de la criba principal se informaron como porcentaje de control (% Ctrl), donde los números más bajos indican resultados más potentes. DMSO se usa como un control negativo (100 % Ctrl) mientras que un compuesto de alta afinidad se usa como un control positivo (0 % Ctrl). % Ctrl se calcula como sigue:

15

$$\left(\frac{\text{señal del compuesto de prueba} - \text{señal del control positivo}}{\text{señal del control negativo} - \text{señal del control positivo}} \right) \times 100$$

20

La puntuación de selectividad o puntuación S es una medida cuantitativa de la selectividad del compuesto. Se calcula dividiendo el número de quinasas a las que los compuestos se unen por el número total de quinasas distintas analizadas, excluidas las variantes mutantes. $S(10) = (\text{número de quinasas con \% Ctrl} < 10) / (\text{número de quinasas analizadas})$, $S(1) = (\text{número de quinasas con \% Ctrl} < 1) / (\text{número de quinasas analizadas})$.

25

A modo de ejemplo, las puntuaciones S de los compuestos 003, 006 y 033 se muestran en la Tabla a continuación.

Tabla: tabla de puntuación S para los ejemplos 003, 006 y 033 analizados a probados a 1 µM

Cpd n.º	Tipo de puntuación S	Número de resultados/número de quinasas	Puntuación S	Quinasas diana
003	S1	1/456	0,002	PDGFRB
	S10	4/456	0,009	KIT, KIT V559D, KIT L576P
006	S1	0/456	0,000	Ninguna
	S10	0/456	0,000	
033	S1	0/456	0,000	CDKL3
	S10	1/456	0,002	

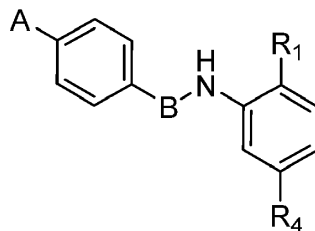
30

Los compuestos de fórmula (I), y especialmente los compuestos 003, 006 y 033 como se muestra anteriormente, no interactúan de manera eficiente con las 456 quinasas analizadas. La baja actividad inhibitoria de quinasa restante no puede explicar la acción antiproliferativa observada ya que los compuestos no tienen las enzimas quinasa diana comunes (compuestos 003 y 033) y todavía muestran actividad antiproliferativa sin inhibición de la quinasa

35 (compuestos 006).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



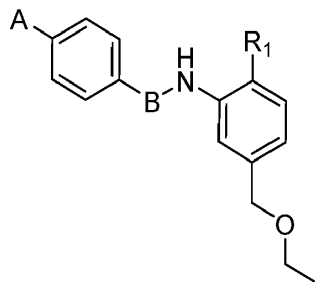
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 10 R₁ es un grupo alquilo;
R₄ es un grupo alcoxi o un grupo alquilo sustituido por OR, donde R es un grupo alquilo;
B es un grupo oxadiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo o tiazolilo; y
A es un grupo oxoimidazolidinilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (III):

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- 20 R₁ es un grupo alquilo;
B es un grupo oxadiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo o tiazolilo;
A es un grupo oxoimidazolidinilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, seleccionado de entre:

25

- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
1-{4-[5-(5-etoximetil-2-metil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
1-{4-[5-(5-etoximetil-2-metil-fenilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
30 1-{4-[2-(5-metoxi-2-metil-felamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado de entre:

- 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5., que comprende un compuesto de acuerdo

con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, como único ingrediente farmacéutico activo, o en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5**, que comprende además otro agente farmacéutico activo.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **5 a 7**, donde el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4** se selecciona de entre:

- 10 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 9. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, para su uso en el tratamiento de trastornos hematológicos y/o trastornos proliferativos.

20 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación **10**, donde los trastornos hematológicos son leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide crónica.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación **10**, donde el trastorno proliferativo es cáncer.

25 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **10 a 12**, donde el compuesto se selecciona de entre:

- 30 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
 1-{4-[2-(5-etoximetil-2-metil-felamino)-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **7**, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, y otro ingrediente farmacéutico activo, como una preparación combinada para su uso secuencial, simultáneo o separado en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos hematológicos y trastornos proliferativos.