CSA295174
Organización y
Digitalización CSA Ltda

CC

OT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
OK

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-24347

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: BENZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINAS QUE SON ÚTLIES COMO INHIBIDORES DE LAS CINASAS JANUS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 10 de Marzo de 2009

991

P2009/000013

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & C

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-024347- -00000-0000
Fecha: 2009-03-10 12:53:22 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 427

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000013**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1)** Marc Gerspacher; **2)** Pascal Furet; **3)** Eric Vangrevelinghe
Dirección: **1)** GROSSMATT 8, CH-4616 Kappel Suiza
2) 19 rue de la Forêt, F-68800 Thann Francia;
3) 41 rue de Saint-Louis, F-68330 Huningue, Francia
Nacionalidad o Domicilio: **1)** Suiza; **2 y 3)** Francesa

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/007983 Fecha Septiembre 13,2007

Publicación Internacional No. WO 2008/031594 Fecha Marzo 20, 2008

(6) **Título (54)** **BEZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINAS QUE SON ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LAS CINASAS JANUS**

Clasificación Internacional (51) C07D 263/58, C07D 413/04, C07D 498/04, A61K 31/423, A61K 31/4439, A61K 31/4725, A61K 31/4709, A61K 31/5377, A61K 31/437, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Septiembre 15, 2006	06120733.8

(9) **Comprobante de pago No.** 09-18,833 **Fecha** Marzo 9 de 2009

(10) **ANEXOS**

2

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-026.397
X	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
	Arte final 12 x 12.
	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-024347- -00000-0000

Fecha: 2009-03-10 12:53:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 427

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,833
FECHA : MARZO 9 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105792046	09/03/2009	2,657,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA P
Licencia N°6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 ...

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chalhin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chalhin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Thaub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

8

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

9

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 18 Aug. 2009

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2009 78 3079
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE CITY

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application,

Novartis AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

GERSPACHER, Marc, Grossmatt 8, 4616 Kappel, CH, dated 20.08.2007

FURET, Pascal, 19, rue de la Forêt, 68800 Thann, FR, dated 21.08.2007

VANGREVELINGHE, Eric, 41, rue de Saint-Louis, 68330 Huningue, FR, dated 23.08.2007

to Novartis AG.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Caso de Patente: 50422

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Marc GERSPACHER	Residente en Suiza	Grossmatt 8 4616 Keppel CH
Pascal FURET	Residente de Francia	19, rue de la Foret 68800 Thann FR
EricVANGREVELINGHE	Residente de Francia	41, rue de Saint-Louis 68330 Huningue FR

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

BENZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINAS UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASAS JANUS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20___ y de acuerdo con la Solicitud número_____* y/o archivada bajo el número **PCT/_____**, (2) la solicitud de Patente identificada en (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **15 de septiembre de 2006** y de acuerdo con las solicitud número **06120733.8**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o

en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 20 de agosto de 2007.

Marc GERSPACHER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 21 de agosto de 2007.

Pascas FURET, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 23 de agosto de 2007.

EricVANGREVELINGHE, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada **"BENZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINES UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASAS JANUS"**, firmada por Marc GERSPACHER, Pascal FURET y Eric VANGREVELINGHE; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: [Firma Ilegible]
Nombre: Ella Rutschmann
Cargo: Administrador Profesional de PS
Fecha: 28-08-2007

[Firma Ilegible]
Biljana Colovic

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico la autenticidad de las firmas del Dr. **Marc Gerspacher**, ciudadano de Aeschi/SO, Suizo, residente en Kappel/SO, Suiza, el **Sr. Pascas Furet,** ciudadano Frances, residente en Tharin, Francia, y el **Sr. Eric Vangrevelinghe,** ciudadano Frances, resiente en Huningue, Francia.

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas del Sr. **Ella Rutschmann**, ciudadana de Lotzwil/BE, Suiza, residente en Basilea, Suiza, y Sr,. **Biljana Colovic**, ciudadano Serbio, residente en Baselea Suiza por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 31 días del mes de Agosto de 2007

(Firma) Ilegible

Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr. 1375/2007

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, El firmante Notario Civil, de Basel Suiza, Dr. Matthias Staehelin, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 19de Enero de 2009

Dr. M. Staehelin
Notario

Leg. Prot. 227/2009

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 19 DE ENERO DE 2009
7. POR: LA CANCILLERÌA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 364/643
9. SELLO: DE LA CANCILLERÌA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
    Hanna Lauener

P2009/13 0690

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Marc GERSPACHER	citizen of Switzerland	Grossmatt 8 4616 Kappel CH
Pascal FURET	citizen of France	19, rue de la Forêt 68800 Thann FR
Eric VANGREVELINGHE	citizen of France	41, rue de Saint-Louis 68330 Huningue FR

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

BENZOXAZOLES AND OXAZOLOPYRIDINES BEING USEFUL AS JANUS KINASES INHIBITORS

filed* in the RO/ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP, patent application filed on September 15, 2006 and accorded Application Number 06120733.8, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 20 day of August, 2007.

Marc Gerspacher L.S.

Marc GERSPACHER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____

Notary Public

17

Executed this 21 day of August, 2007

Pascal Furet L.S.

Pascal FURET

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____

Notary Public

Executed this 23 day of August, 2007.

Eric Vangrevelinghe L.S.

Eric VANGREVELINGHE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____

Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**BENZOXAZOLES AND OXAZOLOPYRIDINES BEING USEFUL AS JANUS KINASES INHIBITORS**" signed by **Marc GERSPACHER, Pascal FURET and Eric VANGREVELINGHE**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :	E. Rutschma	B. Col
Name :	Ella Rutschmann	Biljana Colovic
Function :	Administrative Professional PS	Head of Foreign Filing
Date:	28.08.2007	

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Marc Gerspacher**, citizen of Aeschi/SO, Switzerland, residing in Kappel/SO, Switzerland, of **Mr. Pascal Furet**, French citizen, residing in Thann, France, and of **Mr. Eric Vangrevelinghe**, French citizen, residing in Huningue, France.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and of **Ms. Biljana Colovic**, citizen of Serbia, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 31st (thirty-first) day of August 2007 (twothousandandseven)

M. Staehelin, Not

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 1375 /2007

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary, of Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL, Switzerland, this 19th (nineteenth) day of January 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 227 /2009

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin
3. in his/her function as Dipl. Notar
4. and certified by the seal of the Grundbuchamt

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 19. Jan. 2009
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 364/643
9. Seal / stamp: 10. Signature:

H. Lauener
Hanna Lauener

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 March 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/031594 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 263/58 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/007983

(22) International Filing Date:
13 September 2007 (13.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06120733.8 15 September 2006 (15.09.2006) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GERSPACHER, Marc** [CH/CH]; Grossmatt 8, CH-4616 Kappel (CH). **FURET, Pascal** [FR/FR]; 19, rue de la Forêt, F-68800 Thann (FR). **VANGREVELINGHE, Eric** [FR/FR]; 41, rue de Saint-Louis, F-68330 Huningue (FR).

(74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

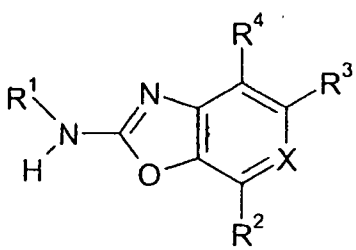
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(54) Title: BENZOXAZOLES AND OXAZOLOPYRIDINES BEING USEFUL AS JANUS KINASES INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 2,7-disubstituted benzoxazole and 2,4-disubstituted oxazolo[5,4- c]pyridine compounds of the formula I given below, as well as salts thereof, processes for the preparation thereof, the application thereof in a process for the treatment of the human or animal body, these compounds for use in the treatment (including prophylaxis) of the animal, especially human, body (especially with regard to a proliferative disease), the use thereof - alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds - for the treatment especially of a protein tyrosine kinase mediated disease (such as a tumor disease) or for the manufacture of a pharmaceutical preparation for use in the treatment of such a disease, a method for the treatment of such a disease and a pharmaceutical preparation for the treatment of a disease as mentioned. The compounds are of the formula I, wherein the symbols are as defined in the description. The compounds inhibit, for example, JAK2 and JAK3.

WO 2008/031594 A1

BENZOXAZOLES AND OXAZOLOPYRIDINES BEING USEFUL AS JANUS KINASES INHIBITORS

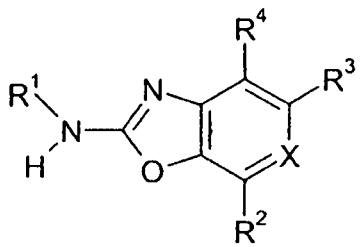
The invention relates to 2,7-disubstituted benzoxazole and 2,4-disubstituted-oxazolo[5,4-c]pyridine compounds of the formula I given below, as well as salts thereof, processes for the preparation thereof, the application thereof in a process for the treatment of the human or animal body, these compounds for use in the treatment (including prophylaxis) of the animal, especially human, body (especially with regard to a proliferative disease), the use thereof – alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds – for the treatment especially of a protein tyrosine kinase mediated disease (such as a tumor disease) or for the manufacture of a pharmaceutical preparation for use in the treatment of such a disease, a method for the treatment of such a disease and a pharmaceutical preparation for the treatment of a disease as mentioned.

Janus kinases (JAKs) form a family of intracellular protein tyrosine kinases with four members, JAK1, JAK2, JAK3 and TYK2. These kinases are important in the mediation of cytokine receptor signaling which induces various biological responses including cell proliferation, differentiation and apoptosis. Knock-out experiments in mice have shown that JAKs are inter alia important in hematopoiesis. In addition, JAK2 was shown to be implicated in myeloproliferative diseases and cancers. JAK2 activation by chromosome re-arrangements and/or loss of negative JAK/STAT (STAT = signal transducing and activating factor(s)) pathway regulators has been observed in hematological malignancies as well as in certain solid tumors.

It has now been found that the 2,7-substituted benzoxazole and 2,4-disubstituted-oxazolo[5,4-c]pyridine compounds of the formula I, described below, have advantageous pharmacological properties and inhibit, for example, the tyrosine kinase activity of Janus kinases, such as JAK2 kinase and/or JAK3- (but also JAK-1-) kinase. Hence, the compounds of formula I are suitable, for example, to be used in the treatment of diseases depending on the tyrosine kinase activity of JAK2 (and/or JAK3) kinase, especially proliferative diseases such as tumor diseases, leukaemias, polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis with myeloid metaplasia. Through the inhibition of JAK-3 kinase, compounds of the invention also have utility as immunosuppressive agents, for example for the treatment of diseases such as organ transplant rejection, lupus erythematodes, multiple sclerosis,

rheumatoid arthritis, psoriasis, dermatitis, Crohn's disease, type-1 diabetes and complications from type-1 diabetes.

The invention relates to compounds of the formula I,



(I)

wherein

X is N or CR^5, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;

R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl; and

R^2 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl which is bound via a ring carbon atom (to the carbon at position 7 of the benzoxazole ring in formula I or (if X is N) to the carbon at position 4 in the oxazolopyridine ring of formula I);

R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and

R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;

or salts thereof.

Preferably, the invention relates to a compound of the formula I wherein

X is CR^5 or N, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;

R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl, especially R^1 is phenyl, naphthyl, indanyl, pyridyl, oxo-1H-pyridyl, indolyl, dihydroindolyl or oxo-dihydroindolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-

yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro,

R^2 is phenyl, naphthyl, indanyl, pyridyl, oxo-1H-pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, indolyl, dihydroindolyl, oxo-dihydroindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzoimidazolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo-pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkanoyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, morpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanoyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, imidazol-1-yl-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-

(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, S-oxo-thiomorpholinosulfonyl, S,S-dioxothiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro, preferably in the meta, (more preferably once) in the meta (preferably up to once) and the para or in the para position

R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and

R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Also preferably, the invention relates to a compound of the formula I wherein

X is CR^5 or N, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;

R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl,

R^2 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzoimidazolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro, preferably in the meta, (more preferably once) in the meta (preferably up to once) and the para or in the para position

R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and
R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferably, the invention relates to a compound of the formula I wherein
X is CR^5 or N, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;
R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl,
R^2 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzo-imidazolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro,
R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and
R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention relates very especially to a compound of the formula I, wherein
X is CH or N;
R^1 is phenyl, (especially 3,4,5-)trimethoxyphenyl*, (especially 3,4- or 3,5-)dimethoxyphenyl*, (especially 4-)morpholinophenyl, (especially 4-) N-(2-methoxyethyl)-carbamoylphenyl*, or (especially 4-)N,N-(2-dimethylamino-ethyl)-carbamoylphenyl*, (especially 4-)dimethylamino-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)-(preferably 4-)-(2-methoxy-ethyl-piperazin-(especially 1-)yl-(especially 3-)-methyl-phenyl, (especially 4-)pyrrolidin-1-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 3-)methyl-(especially 4-)-4-methylpiperazin-1-

carbonyl-phenyl, (especially 3- or 4-)4-methyl-piperazin-1-yl-phenyl*, (especially 4-)-4-ethyl-piperazin-1-yl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)-4-methyl-piperazin-1-yl-(especially 3-)cyano-phenyl, (especially 4-)-piperazin-1-yl-phenyl, (especially 4-)-4-cyclopropyl-piperazin-1-yl-phenyl, (especially 4-)-4-(2-dimethylaminoethyl)-piperazin-1-yl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)N,N-diethylaminocarbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)4-ethylpiperazin-1-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)N-methylaminocarbonyl-(especially 3-)methylphenyl, (especially 4-)-4-(3,3,3-trifluoropropyl)-piperazin-1-yl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-4-(2-(N',N'-dimethylamino)ethyl-aminocarbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-methanesulfonyl-phenyl*, (especially 4-)[(especially 2-)-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl, (especially 4-)N,N-diethylaminocarbonyl-(especially 3-)methoxyphenyl, (especially 3-)-4-methylpiperazin-1-yl-(especially 4-)methyl-phenyl, (especially 3-)-4-methylpiperazin-1-yl-(especially 4-)methoxy-phenyl*, (especially 3- or 4-)-morpholinomethyl-(especially 4- or 3-)methyl-phenyl, (especially 2-)acetylamino-indan-(especially 5-)yl, (especially 2-)oxo-2,3-dihydroindol-(especially 5-)yl, (especially 4-)methylsulfinylphenyl, (especially 4-)methoxyphenyl, (especially 4-)methyl-(especially 3-)methoxyphenyl, (especially 4-)-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylcarbamoyl-phenyl, (especially 3-)methanesulfonylamino-phenyl, (especially 4-)methoxycarbonyl-(especially 3-)methoxy-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylcarbamoyl-(especially 3-)methoxy-phenyl, (especially 4-)-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)-N-(2-(N',N'-dimethylaminoethyl)-N-methyl-carbamoyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, 1,3-dimethyl-oxo-1H-pyridine-5-yl, (especially 3- or 4-)morpholino-(especially 4- or 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)morpholinomethyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)morpholin-1-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-N-2-(methoxyethyl)aminocarbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-N-(3-N'.N'-dimethylaminopropyl)amino-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 5-)-methyl-(especially 6-)methoxy-pyridin-3-yl, (especially 4-)dimethylcarbamoyl-(especially 3,5-)dimethyl-phenyl, (especially 4-)dimethylcarbamoyl-(especially 3-)ethyl-phenyl, (especially 4-(4-)N,N-dimethylcarbamoyl-(especially 3-)methyl-phenyl or (especially 4-)morpholino-(especially 3-)cyano-phenyl;

R^2 is phenyl, (especially 4-)methylphenyl, (especially 3-)methylphenyl, (especially 2-)methylphenyl, (especially 4-)-hydroxymethyl-phenyl, (especially 4-)aminomethyl-phenyl, (especially 3-)aminomethyl-phenyl, (especially 4-)acetylaminomethyl-phenyl*, (especially 4-

)methanesulfonylaminomethyl-phenyl, (especially 3-)acetylaminomethyl-phenyl, (especially 3-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl, (especially 4-)(N-methylcarbamoyl)-methylphenyl*, (especially 4-)methanesulfinylmethyl-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylmethylphenyl, (especially 3-)chlorophenyl, (especially 3-)hydroxyphenyl, (especially 4-)methoxyphenyl, (especially 3-)methoxyphenyl*, (especially 2-)methoxyphenyl, (especially 4-)aminophenyl, (especially 3-)aminophenyl, (especially 2-)aminophenyl, (especially 3-)N-methylamino-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylamino-phenyl*, (especially 4-)acetylamino-phenyl, (especially 3-)acetylamino-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylamino-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylamino-phenyl, (especially 3-) methanesulfonylamino-phenyl*, (especially 4-)carbamoylphenyl, (especially 3-)carbamoyl-phenyl, (especially 4-)(N-methyl-carbamoyl)-phenyl, (especially 4-)(N,N-dimethyl-carbamoyl)-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylphenyl*, (especially 3-)methanesulfonylphenyl, (especially 4-)sulfamoylphenyl*, (especially 4-)(N-methylsulfamoyl)-phenyl*, (especially 4-)[N,N-(dimethyl)-sulfamoyl]-phenyl, (especially 4-)morpholinosulfonylphenyl, (especially 4-)cyanophenyl, (especially 3-)cyanophenyl, (especially 3-)nitrophenyl, (especially 3-)amino-4-methyl-phenyl, (especially 3-)amino-4-methoxyphenyl, (especially 3-)amino-4-chlorophenyl, (especially 4-)methoxy-3-nitrophenyl, (especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl, (especially 3-)methyl-(especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 4-)S,S-dioxo-thiomorpholin-4-ylmethylphenyl*, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-) morpholin-4-ylmethyl-phenyl, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 3-)trifluoromethyl-(especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)[(preferably 4-)acetyl-piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)(preferably 4-)piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 4-)[(preferably 4-)methyl-piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)[(especially 3-)oxo-piperazin-1-yl]methyl-phenyl (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)[(preferably 4-)methyl-(especially 3-)oxo-piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 4-)imidazol-1-ylmethyl-phenyl, (especially 4-)-4-methylpiperazin-1-carbonyl-phenyl, (especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 2- or 3-)fluoro-(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 3-)methyl-(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl, (especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonyl-phenyl, (especially 3-)-fluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 4-)morpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)morpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, [(especially

4-)morpholin-4-carbonyl-(1,1,dimethyl)-methyl]-phenyl, (especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, 2H-pyrazol-(especially 3-)yl, (especially 5-)N-methylcarbamoyl-thiophenyl, (especially 4-)pyridyl, (especially 3-)pyridyl, (especially 2-)pyridyl, (especially 6-)methoxy-pyridin-(especially 3-)yl, 1H-benzoimidazol-(especially 5-)yl, quinolin-(especially 6-)yl or isoquinolin-(especially 4-)yl,
(where the moieties marked with an asterisk (*) are especially preferred, as are the moieties where the position after "especially" is given) and
each of R^3 and R^4 is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention relates especially also to a compound of the formula I, wherein
X is CH or N;
R^1 is (especially 3,4,5-)trimethoxyphenyl, (especially 3,4- or 3,5-)dimethoxyphenyl, (especially 4-)morpholinophenyl, (especially 4-) N-(2-methoxyethyl)-carbamoylphenyl, or (especially 4-)N,N-(2-dimethylamino-ethyl)-carbamoylphenyl,
R^2 is phenyl, (especially 4-)methylphenyl, (especially 3-)methylphenyl, (especially 2-)methylphenyl, (especially 4-)aminomethyl-phenyl, (especially 3-)aminomethyl-phenyl, (especially 4-)acetylaminomethyl-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl, (especially 3-)acetylaminomethyl-phenyl, (especially 3-)methanesulfonylamino-methyl-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl, (especially 4-)(N-methylcarbamoyl)-methylphenyl, (especially 4-)methanesulfinylmethylphenyl, (especially 4-)methanesulfonylmethylphenyl, (especially 3-)chlorophenyl, (especially 3-)hydroxyphenyl, (especially 4-)methoxyphenyl, (especially 3-)methoxyphenyl*, (especially 2-)methoxyphenyl, (especially 4-)aminophenyl, (especially 3-)aminophenyl, (especially 2-)aminophenyl, (especially 3-)N-methylamino-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylamino-phenyl, (especially 4-)acetylamino-phenyl, (especially 3-)acetylamino-phenyl, (especially 4-)methanesulfonyl-amino-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylamino-phenyl, (especially 3-) methanesulfonyl-amino-phenyl*, (especially 4-)carbamoylphenyl, (especially 3-)carbamoylphenyl, (especially 4-)(N-methyl-carbamoyl)-phenyl, (especially 4-)(N,N-dimethyl-carbamoyl)-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylphenyl*, (especially 3-)methanesulfonylphenyl, (especially 4-)sulf-amoylphenyl*, (especially 4-)(N-methylsulfamoyl)-phenyl, (especially 4-)[N,N-(dimethyl)-sulfamoyl]-phenyl, (especially 4-)morpholinosulfonylphenyl, (especially 4-)cyanophenyl, (especially 3-)cyanophenyl, (especially 3-)nitrophenyl, (especially 3-)amino-4-methyl-phenyl,

(especially 3-)amino-4-methoxyphenyl, (especially 3-)amino-4-chlorophenyl, (especially 4-)methoxy-3-nitrophenyl, 2H-pyrazol-(especially 3-)yl, (especially 5-)N-methylcarbamoyl-thiophenyl, (especially 4-)pyridyl, (especially 3-)pyridyl, (especially 2-)pyridyl, (especially 6-)methoxy-pyridin-(especially 3-)yl, 1H-benzoimidazol-(especially 5-)yl, quinolin-(especially 6-)yl or isoquinolin-(especially 4-)yl, (where the moieties marked with an asterisk (*) are especially preferred, as are the moieties where the position after "especially" is given) and each of R^3 and R^4 is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention relates especially to the compounds of the formula I given in the Examples, as well as the methods of manufacture described therein.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated (where one or more up to all more general expressions in embodiments characterized as preferred above or below can be replaced with a more specific definition, thus leading to a more preferred embodiment of the invention, respectively):

Where the plural form (e.g. compounds, salts) is used, this includes the singular (e.g. a single compound, a single salt). "A compound" does not exclude that (e.g. in a pharmaceutical formulation) more than one compound of the formula I (or a salt thereof) is present.

Any asymmetric carbon atoms (for example in compounds of formula I carrying a substituent with an asymmetric carbon atom) may be present in the (R)-, (S)- or (R,S)-configuration, preferably in the (R)- or (S)-configuration. The compounds may thus be present as mixtures of isomers or as pure isomers, preferably as enantiomer-pure diastereomers.

The invention also relates to tautomers where tautomeric forms are possible.

The prefix "lower" or "C_1-C_7" denotes a radical having up to and including a maximum of 7, especially up to and including a maximum of 4 carbon atoms, the radicals in question being either linear or branched with single or multiple branching.

C_1-C_7-alkyl is preferably alkyl with from and including 1 up to and including 7, preferably from

and including 1 to and including 4, and is linear or branched; preferably, lower alkyl is butyl, such as n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, such as n-propyl or isopropyl, ethyl or preferably methyl.

Halogen (or halo) is especially fluorine, chlorine, bromine, or iodine, especially fluorine, chlorine, or bromine.

That a heterocyclyl is bound via a ring carbon atom means that it is not bound via a nitrogen atom to the rest of the molecule in formula I (that is, to the 7-position of the central benzoxazole ring or if X is N to the 4-position of the central oxazolopyridine ring).

In unsubstituted or substituted aryl, aryl is preferably an aromatic moiety with 6 to 14 ring carbon atoms, more preferably with 6 to 10 ring carbon atoms, such as phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted by one or more, preferably up to three, more preferably up to two substituents independently selected from the group consisting of unsubstituted or substituted heterocyclyl as described below, especially pyrrolidinyl, such as pyrrolidino, oxopyrrolidinyl, such as oxopyrrolidino, C_1-C_7-alkyl-pyrrolidinyl, 2,5-di-(C_1-C_7alkyl)pyrrolidinyl, such as 2,5-di-(C_1-C_7alkyl)-pyrrolidino, tetrahydrofuranyl, thiophenyl, C_1-C_7-alkylpyrazolidinyl, pyridinyl, C_1-C_7-alkylpiperidinyl, piperidino, piperidino substituted by amino or N-mono- or N,N-di-[lower alkyl, phenyl, C_1-C_7-alkanoyl and/or phenyl-lower alkyl)-amino, unsubstituted or N-lower alkyl substituted piperidinyl bound via a ring carbon atom, piperazino, lower alkyl-piperazino, morpholino, thiomorpholino, S-oxo-thiomorpholino or S,S-dioxothiomorpholino; C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, phenyl, naphthyl, mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl, halo and/or cyano]-phenyl or mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl, halo and/or cyano]-naphthyl; C_3-C_8-cycloalkyl, mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl and/or hydroxy]-C_3-C_8-cycloalkyl; halo, hydroxy, lower alkoxy, lower-alkoxy-lower alkoxy, (lower-alkoxy)-lower alkoxy-lower alkoxy, halo-C_1-C_7-alkoxy, phenoxy, naphthyloxy, phenyl- or naphthyl-lower alkoxy; amino-C_1-C_7-alkoxy, lower-alkanoyloxy, benzoyloxy, naphthoyloxy, formyl (CHO), amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carboxy, lower alkoxy carbonyl, e.g.; phenyl- or naphthyl-lower alkoxycarbonyl, such as benzyloxy-carbonyl; C_1-C_7-alkanoyl, such as acetyl, benzoyl, naphthoyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, such as N-mono- or N,N-di-substituted carbamoyl wherein the

substitutents are selected from lower alkyl, (lower-alkoxy)-lower alkyl and hydroxy-lower alkyl; amidino, guanidino, ureido, mercapto, lower alkylthio, phenyl- or naphthylthio, phenyl- or naphthyl-lower alkylthio, lower alkyl-phenylthio, lower alkyl-naphthylthio, halogen-lower alkylmercapto, sulfo ($-SO_3H$), lower alkanesulfonyl, phenyl- or naphthyl-sulfonyl, phenyl- or naphthyl-lower alkylsulfonyl, alkylphenylsulfonyl, halogen-lower alkylsulfonyl, such as trifluoromethanesulfonyl; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido-C_1-C_7-alkyl, especially azidomethyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro; where each phenyl or naphthyl (also in phenoxy or naphthoxy) mentioned above as substituent or part of a substituent of substituted alkyl (or also of substituted aryl, heterocyclyl etc. mentioned herein) is itself unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, preferably 1 or 2, substituents independently selected from halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, halo-lower alkyl, such as trifluoromethyl, hydroxy, lower alkoxy, azido, amino, N-mono- or N,N-di-(lower alkyl and/or C_1-C_7-alkanoyl)-amino, nitro, carboxy, lower-alkoxycarbonyl, carbamoyl, cyano and/or sulfamoyl.

In a preferred embodiment, the substituents of substituted aryl are up to three substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, (C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanoyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkanoyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, imidazol-1-yl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, morpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-

alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, S-oxo-thiomorpholinosulfonyl, S,S-dioxothiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro.

In the case of R^1, unsubstituted or substituted aryl is preferably phenyl, naphthyl or indanyl, each of which is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro; for example, it can bpreferably be phenyl or naphthyl that is substituted by one or more, especially one to four substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkoxy, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl and/or C_1-C_7-alkyloxy-

C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, N-mono- or N,N-di-{[unsubstituted, N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-substituted]-carbamoyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, piperidino, piperazino, N-C_1-C_7-alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, S-oxothiomorpholino and S,S-dioxothiomorpholino, in the case of R^2, unsubstituted or substituted aryl is preferably phenyl or naphthyl that is unsubstituted or substituted by one or more, especially up to three, more especially up to two, substituents, preferably not in ortho-position, more preferably with not more than one substituent in meta-position, most preferably with one substituent in meta- and/or one substituent in para position, most preferably with one substituent in meta-position or especially one in para-position, where the substituents are independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholino-sulfonyl, cyano and nitro.

In the case of unsubstituted or substituted aryl R^2, R^2 is preferably phenyl which is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo-pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkanoyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, morpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanoyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, imidazol-1-yl-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-

C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, S-oxo-thiomorpholinosulfonyl, S,S-dioxothiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro, preferably in the meta, (more preferably once) in the meta (preferably up to once) and the para or in the para position.

In unsubstituted or substituted heterocyclyl, heterocyclyl is preferably a heterocyclic radical that is unsaturated (= carrying the highest possible number of conjugated double bonds in the ring(s)), saturated or partially saturated and is preferably a monocyclic or in a broader aspect of the invention bicyclic or tricyclic ring; and has 3 to 24, more preferably 4 to 16, most preferably 4 to 10 and most preferably 6 ring atoms; wherein one or more, preferably one to four, especially one or two carbon ring atoms are replaced by a heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, the bonding ring preferably having 4 to 12, especially 5 to 7 ring atoms; which heterocyclic radical (heterocyclyl) is unsubstituted or substituted by one or more, especially 1 to 3, substituents independently selected from the group consisting of the substituents defined above for substituted alkyl; and where heterocyclyl is especially a heterocyclyl radical selected from the group consisting of oxiranyl, azirinyl, aziridinyl, 1,2-oxathiolanyl, thienyl (= thiophenyl), furanyl, tetrahydrofuryl, pyranyl, thiopyranyl, thianthrenyl, isobenzofuranyl, benzofuranyl, chromenyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, thiazolyl, isothiazolyl, dithiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, (S-oxo or S,S-dioxo)-thiomorpholinyl, indolizinyl, azepanyl, diazepanyl, especially 1,4-diazepanyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, benzimidazolyl, cumaryl, indazolyl, triazolyl, tetrazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl,

octahydroisoquinolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothiophenyl, dibenzothiophenyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, furazanyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, chromenyl, isochromanyl, chromanyl, benzo[1,3]-dioxol-5-yl and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, each of these radicals being un-substituted or substituted by one or more, preferably up to three, substituents selected from those mentioned above for substituted aryl and/or from oxo.

In the case of R^1, unsubstituted or substituted heterocyclyl is preferably pyrrolyl, oxo-pyrrolyl, 2,3-dihydroindolyl, 2-oxo-2,3-dihydroindolyl or 1H-pyridin-2-onyl, each of which is unsubstituted or substituted by one to three substituents independently selected from those mentioned above for unsubstituted or substituted aryl R^1.

In the case of R^2, unsubstituted or substituted heterocyclyl is preferably pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzoimidazolyl, each of which is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from those mentioned above as substituents for aryl R^2, or especially from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro.

X is preferably CH (especially for JAK2 inhibitors of the formula I) or preferably N (especially for JAK3 inhibitors of the formula I).

In R^2, preferably not more than one substituent (if a substituent is present at all) is present in ortho-position and in meta position. That is, the substituent or substituents is or are present preferably in para-position and not more than one is present in ortho- and meta-position.

As $R^3$and R^4, hydrogen is especially preferred, respectively.

"Treatment" includes both prophylactic and therapeutic treatment.

Protein tyrosine kinase (especially JAK2 and/or JAK3 kinase) mediated diseases are especially such disorders that respond in a beneficial way (e.g. amelioration of one or more symptoms, delay of the onset of a disease, up to temporary or complete cure from a disease) to the inhibition of a protein tyrosine kinase, especially inhibition of a JAK (preferably JAK2 and/or JAK3) kinase or TYK2, more especially inhibition of JAK2 kinase (where among the diseases to be treated, especially proliferative diseases such as tumor diseases, leukaemias, polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis with myeloid metaplasia may be mentioned) and/or of JAK3 kinase (where preferably the treatment (e.g. by immunosuppression) of diseases such as organ transplant rejection, lupus erythematodes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, dermatitis, Crohn's disease, type-1 diabetes and complications from type-1 diabetes are to be mentioned as preferred.

Salts (which, what is meant by "or salts thereof" or "or a salt thereof", can be present alone or in mixture with free compound of the formula I) are preferably pharmaceutically acceptable salts.

Such salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids, from compounds of formula I with a basic nitrogen atom, especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, e.g., carboxylic acids or sulfonic acids, such as fumaric acid or methansulfonic acid.

For isolation or purification purposes it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed (where applicable in the form of pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred.

In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate and expedient.

The compounds of formula I thereof have valuable pharmacological properties, as described hereinbefore and hereinafter.

They inhibit various protein tyrosine kinases, and especially JAK2 and/or JAK3-receptor tyrosine kinase.

The efficacy of the compounds of the invention as inhibitors of JAK2-receptor tyrosine kinase activity can be demonstrated as follows ("alternative method to that given in the examples"):

Baculovirus including the amino acid domain ASP751-VAL1129 of the JAK2 protein is obtainable by ProQinase, Freiburg, Germany. The virus is scaled up as following: Virus containing media is collected from the transfected cell culture and used for infection to increase its titer. Virus containing media obtained after two rounds of infection is used for large-scale protein expression. For large-scale protein expression 100 cm^2 round tissue culture plates are seeded with 5 x 10^7 cells/plate and infected with 1 mL of virus-containing media (approx. 5 MOIs). After 3 days the cells are scraped off the plate and centrifuged at 500 rpm for 5 min. Cell pellets from 10-20, 100 cm^2 plates, are re-suspended in 50 mL of ice-cold lysis buffer (25mMTris-HCl, pH7.5, 2mMEDTA, 1%NP-40, 1mM DTT, 1mMP MSF).The cells are stirred on ice for 15 min and then centrifuged at 5000 rpms for 20 min. The protein is purified by loading the centrifuged cell lysate onto a 2 mL glutathione-sepharose column and washed three times with 10 mL of 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. The GST-tagged proteins are then eluted by 10 applications (1 mL each) of 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM reduced-glutathione, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % Glycerol and stored at -70°C.

The activity of JAK2 is assayed in the presence or absence of inhibitor measuring the incorporation of 33P from [γ33P]ATP into appropriate substrates [Garcia-Echeverria C, Pearson MA, Marti A, et al (2004) In vivo antitumor activity of NVP-AEW541 - A novel, potent, and selective inhibitor of the IGF-IR kinase. Cancer Cell; 5: 231-239]. The test compound is dissolved in DMSO (10 mM) and stored at -20°C. Serial dilutions are freshly made in DMSO and are 1000 times concentrated than test solutions ("pre-dilution plates"). They are further diluted with pure water to yield "master plates" containing 3 times concentrated test solutions in 3% DMSO. The final volume of the assay is 30µL containing

10µL of test solution (1% DMSO), 10µL assay mix including the assay components descrybed by Garcia-Echeverria (2004) and in the following section as well as 10µL enzyme. The pipetting steps can be programmed to be performed either on the MultiPROBE IIx, MultiPROBE IILx or HamiltonSTAR robots in the 96 well format.

The protein kinase assays are carried as described in details by Garcia-Echeverria (see above). The assay for JAK2 is carried out in 96-well plates at ambient temperature for 10 min (filter-biding method) or 30 min (flash plates) in a finial volume of 30 µL including the following components: 300 ng of GST-JAK2, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1.0 mM $MnCl_2$, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 3 µg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1, 1 % DMSO and 1.0 µM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi); The assays are terminated by the addition of 20 µl of 125 mM EDTA. The capturing of the phosphorylated peptides by the filter-binding method is performed as following: 40 µL of the reaction mixture are transferred onto Immobilon-PVDF membranes previously soaked for 5 min with methanol, rinsed with water, then soaked for 5 min with 0.5 % H_3PO_4 and mounted on vacuum manifold with disconnected vacuum source. After spotting all samples, vacuum is connected and each well rinsed with 200 µl 0.5 % H_3PO_4. Free membranes are removed and washed 4 x on a shaker with 1.0 % H3PO4, once with ethanol. Membranes are counted after drying at ambient temperature, mounting in Packard TopCount 96-well frame, and addition of 10 µl/well of Microscint. The plates are eventually sealed and counted in a microplate scintillation counter (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Brussels, Belgium).

The assays for the flash plate method is carried out in a total volume of 30 µL at RT in conventional 96-well flash plates. The reaction is stopped after 30 min by the addition of 20µL of 125 mM EDTA The assay plates are then washed three times with PBS and dried at room temperature. The plates are sealed and counted in a microplate scintillation counter (TopCount NXT, TopCount NXT HTS). IC50 values are calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of the compound either in duplicate, at four concentrations (usually 0.01, 0.1, 1 and 10 µM) or as 8 single point IC_{50} starting at 10µM following by 1:3 dilutions. With compounds according to the invention, IC_{50} values in the range from 5 nM to 5 μM can be found with compounds of the formula I.

Alternatively, the following assays are made:

1. JAK kinase assays ("lance assays")

JAK-2 or JAK-3 enzymatic activity is determined using a time-resolved fluorescence energy transfer technology. The phosphorylation of a synthetic biotinylated peptide substrate (GGEEEEYFELVKKKK, SEQ ID NO: 3)) by either JAK-2 or JAK-3 in the presence of ATP is quantified using Europium labeled anti phosphotyrosine antibody and Streptavidin-Allophycocyanin Both JAK-2 and JAK-3 enzymes used in these assays contain the kinase domain (JH-1 domain) of the full length proteins and are used as glutathione S-transferase (GST) fusion proteins.

Inhibitors are dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO). Dilutions are prepared in 90% DMSO followed by additional dilutions steps as required to perform a 8-point concentration-response.

The reaction mix consists of 5 μL of diluted compound, 10 μL of assay buffer and 5 μL of enzyme dilution. After incubation for 60 minutes at room temperature the reaction is stopped by the addition of EDTA. For detection of the product anti-phosphotyrosine antibody and Streptavidin-APC are added and after 60 minutes the samples are measured in an EnVision 2102 Multilabel Reader (Perkin Elmer, Inc., Wellesley, MA, USA, in the following mentioned as "PerkinElmer") with excitation wavelength of 320nm and emission at 665nm.

Alternatively, the kinase assays are performed as described in details by Garcia-Echeverria et al [(2004), Cancer Cell; 5: 231-239] in 96-well plates at ambient temperature for 10 min (filter-biding method) or 30 min (flash plates) in a final volume of 30 µL including the following components: GST-JAK-2 or GST-JAK-3, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0-1.0 mM $MnCl_2$, 1-10 mM $MgCl_2$, 1 mM dithiothreitol (DTT), 3 µg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1, 1 % DMSO and 1.0 µM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi); The assays are terminated by the addition of 20 µl of 125 mM ethylendiamine tetraacetate (EDTA). The capturing of the phosphorylated peptides by the filter-binding method is performed as following: 40 µL of the reaction mixture are transferred onto Immobilon-PVDF membranes previously soaked for 5 min with methanol, rinsed with water, then soaked for 5 min with 0.5 % H_3PO_4 and mounted on vacuum manifold with disconnected vacuum source. After spotting all samples, vacuum is connected and each well rinsed with 200 µl 0.5 % H_3PO_4. Free membranes are removed and washed 4 x on a shaker with 1.0 % H_3PO_4, once with ethanol. Membranes are counted after drying at ambient temperature, mounting in Packard TopCount 96-well frame (now PerkinElmer), and addition

of 10 µl/well of Microscint (PerkinElmer). The plates are eventually sealed and counted in a microplate scintillation counter (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Brussels, Belgium).

In these assays, the compounds of the invention have IC_{50} values of from ca. 0.1 -1000 nM.

2. JAK-2 and JAK-3 assays (filter binding/flash plate kinase assays):
Enzyme activities: Enzyme activities are measured by mixing 10 µL of a 3-fold concentrated compound solution with 10 µL of the corresponding substrate mixture (peptidic substrate, ATP and [γ^{33}P]ATP) and the reactions are initiated by the addition of 10 µL of a 3-fold concentrated solution of GST-JAK-2 and GST-JAK-3 respectively, in assay buffer. The enzymatic reactions are stopped by the addition of 20 µL of 125 mM EDTA. The incorporation of ^{33}P into the substrates is quantified by either filter binding (FB) or flash-plate (FP) method:
Kinase reaction: The assays are carried out in 96-well plates at room temperature for 10 min (FB) in a finial volume of 30 µL including the following components:
JAK-2: 200 ng GST-JAK-2, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1.0 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 3 µg/mL poly-EY, 1% DMSO and 1.0µM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi);
JAK-3: 15 ng GST-JAK-3, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1% DMSO, 3 µg/mL poly-EY and 3.0µM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi);

Filter binding method: The capturing of the phosphorylated peptides by the FB method is performed as following: 40 µL of the stopped reaction mixture were transferred onto Immobilon-PVDF (Millipore, Eschborn, Germany) membranes previously soaked for 5 min with methanol, rinsed with water, soaked for 5 min with 0.5% H_3PO_4 and mounted on vacuum manifold with disconnected vacuum source. After spotting, vacuum is connected and each well rinsed with 200 µL 0.5% H_3PO_4. Free membranes are removed and washed 4 times on a shaker with 1% H_3PO_4 and once with ethanol. Membranes are counted after drying, mounting in Packard TopCount 96-well frame, and addition of 10 µL/well of Microscint™. The plates are eventually sealed and counted in a microplate scintillation counter (TopCount NXT, TopCount NXT HTS).

Flash plate method: For the capturing of the phosphorylated substrates (60 min, RT), 96-well standard FPs (i.e. polystyrene microplates in which the interior of each well is permanently coated with a thin layer of polystyrene-based scintillant) are used. The assay plates are then

washed three times with PBS and dried at room temperature. The plates are sealed and counted in a microplate scintillation counter (TopCount NXT, TopCount NXT HTS).

Calculation of IC_{50}'s: A 4 Parameter logistic equation is used to calculate IC_{50} values (IDBS XLfit) of the percentage inhibition of each compound at 8 concentrations (usually 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030,0.010 and 0.003 µM).

Preferably, the test system as described in Example 186 is used.

Preferably, IC_{50} values in the range from 0.1 nM to 10 μM, e.g. from less than 3 nM to 5 μM, most preferably from 0.1 nM to 1000 nM can be found in the above-mentioned test systems.

The activity of the compounds of the formula I can also be determined *in vivo:*

JAK-2 in vivo

The assay can be performed as described by G. Wernig, T. Mercher, R. Okabe, R.L. Levine, B. H. Lee, D.G. Gilliland, Blood First Edition paper, published online February 14, 2006; DOI 10, 1182/blood-2005-12-4824.

On the basis of these studies, a compound of formula I according to the invention shows therapeutic efficacy especially against disorders dependent on protein kinase, especially proliferative diseases mediated JAK2 kinase activity.

In addition, further protein kinases can be inhibited by compounds of the present invention, such as Tyk 2, c-src, Flt-3, KDR and others, for each of which test systems are known in the art.

The dosage of the active ingredient to be applied to a warm-blooded animal depends upon a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound employed. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or arrest the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of drug within the range that yields efficacy without toxicity requires

a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of a drug. The dose of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to be administered to warm-blooded animals, for example humans of approximately 70 kg body weight, is preferably from approximately 3 mg to approximately 5 g, more preferably from approximately 10 mg to approximately 1.5 g per person per day, divided preferably into 1 to 3 single doses which may, for example, be of the same size. Usually, children receive half of the adult dose.

A compound of formula I can be administered alone or in combination with one or more other therapeutic agents, possible combination therapy taking the form of fixed combinations or the administration of a compound of the invention and one or more other therapeutic agents being staggered or given independently of one another, or the combined administration of fixed combinations and one or more other therapeutic agents. A compound of formula I can besides or in addition be administered especially for tumor therapy in combination with chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, surgical intervention, or a combination of these. Long-term therapy is equally possible as is adjuvant therapy in the context of other treatment strategies, as described above. Other possible treatments are therapy to maintain the patient's status after tumor regression, or even chemopreventive therapy, for example in patients at risk.

Thus, a compound of the formula I may be used to advantage in combination with other antiproliferative compounds. Such antiproliferative compounds include, but are not limited to aromatase inhibitors; antiestrogens; topoisomerase I inhibitors; topoisomerase II inhibitors; microtubule active compounds; alkylating compounds; histone deacetylase inhibitors; compounds which induce cell differentiation processes; cyclooxygenase inhibitors; MMP inhibitors; mTOR inhibitors; antineoplastic antimetabolites; platin compounds; compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity and further anti-angiogenic compounds; compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase; gonadorelin agonists; anti-androgens; methionine aminopeptidase inhibitors; bisphosphonates; biological response modifiers; antiproliferative antibodies; heparanase inhibitors; inhibitors of Ras oncogenic isoforms; telomerase inhibitors; proteasome inhibitors; compounds used in the treatment of hematologic malignancies; compounds which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3; Hsp90 inhibitors such as 17-AAG (17-allylaminogeldanamycin, NSC330507), 17-DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxy-geldanamycin,

NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 from Conforma Therapeutics; temozolomide (TEMODAL®); kinesin spindle protein inhibitors, such as SB715992 or SB743921 from GlaxoSmithKline, or pentamidine/chlorpromazine from CombinatoRx; MEK inhibitors such as ARRY142886 from Array PioPharma, AZD6244 from AstraZeneca, PD181461 from Pfizer, leucovorin, EDG binders, antileukemia compounds, ribonucleotide reductase inhibitors, S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors, antiproliferative antibodies or other chemotherapeutic compounds. Further, alternatively or in addition they may be used in combination with other tumor treatment approaches, including surgery, ionizing radiation, photodynamic therapy, implants, e.g. with corticosteroids, hormones, or they may be used as radiosensitizers. Also, in anti-inflammatory and/or antiproliferative treatment, combination with anti-inflammatory drugs is included. Combination is also possible with antihistamine drug substances, bronchodilatatory drugs, NSAID or antagonists of chemokine receptors.

The term "aromatase inhibitor" as used herein relates to a compound which inhibits the estrogen production, i.e. the conversion of the substrates androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. The term includes, but is not limited to steroids, especially atamestane, exemestane and formestane and, in particular, non-steroids, especially aminoglutethimide, roglethimide, pyridoglutethimide, trilostane, testolactone, ketokonazole, vorozole, fadrozole, anastrozole and letrozole. Exemestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AROMASIN. Formestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark LENTARON. Fadrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AFEMA. Anastrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ARIMIDEX. Letrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FEMARA or FEMAR. Aminoglutethimide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ORIMETEN. A combination of the invention comprising a chemotherapeutic agent which is an aromatase inhibitor is particularly useful for the treatment of hormone receptor positive tumors, e.g. breast tumors.

The term "antiestrogen" as used herein relates to a compound which antagonizes the effect of estrogens at the estrogen receptor level. The term includes, but is not limited to tamoxifen, fulvestrant, raloxifene and raloxifene hydrochloride. Tamoxifen can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOLVADEX. Raloxifene hydrochloride can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark EVISTA. Fulvestrant can be formulated as disclosed in US 4,659,516 or it can be administered, e.g., in the form as it

is marketed, e.g. under the trademark FASLODEX. A combination of the invention comprising a chemotherapeutic agent which is an antiestrogen is particularly useful for the treatment of estrogen receptor positive tumors, e.g. breast tumors.

The term "anti-androgen" as used herein relates to any substance which is capable of inhibiting the biological effects of androgenic hormones and includes, but is not limited to, bicalutamide (CASODEX), which can be formulated, e.g. as disclosed in US 4,636,505.

The term "gonadorelin agonist" as used herein includes, but is not limited to abarelix, goserelin and goserelin acetate. Goserelin is disclosed in US 4,100,274 and can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOLADEX. Abarelix can be formulated, e.g. as disclosed in US 5,843,901.

The term "topoisomerase I inhibitor" as used herein includes, but is not limited to topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecian and its analogues, 9-nitrocamptothecin and the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in WO99/ 17804). Irinotecan can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CAMPTOSAR. Topotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark HYCAMTIN.

The term "topoisomerase II inhibitor" as used herein includes, but is not limited to the anthracyclines such as doxorubicin (including liposomal formulation, e.g. CAELYX), daunorubicin, epirubicin, idarubicin and nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone, and the podophillotoxines etoposide and teniposide. Etoposide can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ETOPOPHOS. Teniposide can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VM 26-BRISTOL. Doxorubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ADRIBLASTIN or ADRIAMYCIN. Epirubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMORUBICIN. Idarubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZAVEDOS. Mitoxantrone can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOVANTRON.

The term "microtubule active compound" relates to microtubule stabilizing, microtubule destabilizing compounds and microtublin polymerization inhibitors including, but not limited to taxanes, e.g. paclitaxel and docetaxel, vinca alkaloids, e.g., vinblastine, especially vinblastine sulfate, vincristine especially vincristine sulfate, and vinorelbine, discodermolides, cochicine and epothilones and derivatives thereof, e.g. epothilone B or D or derivatives thereof. Paclitaxel may be administered e.g. in the form as it is marketed, e.g. TAXOL. Docetaxel can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark TAXOTERE. Vinblastine sulfate can

be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VINBLASTIN R.P.. Vincristine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMISTIN. Discodermolide can be obtained, e.g., as disclosed in US 5,010,099. Also included are Epothilone derivatives which are disclosed in WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 and WO 00/31247. Especially preferred are Epothilone A and/or B.

The term "alkylating compound" as used herein includes, but is not limited to, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan or nitrosourea (BCNU or Gliadel). Cyclophosphamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CYCLOSTIN. Ifosfamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark HOLOXAN.

The term "histone deacetylase inhibitors" or "HDAC inhibitors" relates to compounds which inhibit the histone deacetylase and which possess antiproliferative activity. This includes compounds disclosed in WO 02/22577, especially N-hydroxy-3-[4-[[(2-hydroxyethyl)[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2*E*-2-propenamide and pharmaceutically acceptable salts thereof. It further especially includes Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA).

The term "antineoplastic antimetabolite" includes, but is not limited to, 5-Fluorouracil or 5-FU, capecitabine, gemcitabine, DNA demethylating compounds, such as 5-azacytidine and decitabine, methotrexate and edatrexate, and folic acid antagonists such as pemetrexed. Capecitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark XELODA. Gemcitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark GEMZAR..

The term "platin compound" as used herein includes, but is not limited to, carboplatin, cis-platin, cisplatinum and oxaliplatin. Carboplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CARBOPLAT. Oxaliplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ELOXATIN.

The term "compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity"; or a "protein or lipid phosphatase activity"; or "further anti-angiogenic compounds" as used herein includes, but is not limited to, protein tyrosine kinase and/or serine and/or threonine kinase inhibitors or lipid kinase inhibitors, e.g.,

a) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the platelet-derived growth factor-receptors (PDGFR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of PDGFR, especially compounds which inhibit the PDGF receptor,

e.g. a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib, SU101, SU6668 and GFB-111;

b) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the fibroblast growth factor-receptors (FGFR);

c) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of IGF-IR, especially compounds which inhibit the kinase activity of IGF-I receptor, such as those compounds disclosed in WO 02/092599, or antibodies that target the extracellular domain of IGF-I receptor or its growth factors;

d) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Trk receptor tyrosine kinase family, or ephrin B4 inhibitors;

e) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Axl receptor tyrosine kinase family;

f) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Ret receptor tyrosine kinase;

g) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Kit/SCFR receptor tyrosine kinase, e.g. imatinib;

h) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the C-kit receptor tyrosine kinases - (part of the PDGFR family), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the c-Kit receptor tyrosine kinase family, especially compounds which inhibit the c-Kit receptor, e.g. imatinib;

i) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the c-Abl family, their gene-fusion products (e.g. BCR-Abl kinase) and mutants, such as compounds which target decrease or inhibit the activity of c-Abl family members and their gene fusion products, e.g. a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib or nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 from ParkeDavis; or dasatinib (BMS-354825)

j) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the protein kinase C (PKC) and Raf family of serine/threonine kinases, members of the MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, and Ras/MAPK family members, and/or members of the cyclin-dependent kinase family (CDK) and are especially those staurosporine derivatives disclosed in US 5,093,330, e.g. midostaurin; examples of further compounds include e.g. UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1,

Perifosine; Ilmofosine; RO 318220 and RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinoline compounds such as those disclosed in WO 00/09495; FTIs; PD184352 or QAN697 (a P13K inhibitor) or AT7519 (CDK inhibitor);

k) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors include imatinib mesylate (GLEEVEC) or tyrphostin. A tyrphostin is preferably a low molecular weight (Mr < 1500) compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a compound selected from the benzylidenemalonitrile class or the S-arylbenzenemalonirile or bisubstrate quinoline class of compounds, more especially any compound selected from the group consisting of Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) enantiomer; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 and adaphostin (4-{[(2,5-dihydroxyphenyl)methyl]amino}-benzoic acid adamantyl ester; NSC 680410, adaphostin);

l) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 as homo- or heterodimers) and their mutants, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the epidermal growth factor receptor family are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the EGF receptor tyrosine kinase family, e.g. EGF receptor, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 or bind to EGF or EGF related ligands, and are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies generically and specifically disclosed in WO 97/02266, e.g. the compound of ex. 39, or in EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 and, especially, WO 96/30347 (e.g. compound known as CP 358774), WO 96/33980 (e.g. compound ZD 1839) and WO 95/03283 (e.g. compound ZM105180); e.g. trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3, and 7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine derivatives which are disclosed in WO 03/013541; and

m) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the c-Met receptor, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of c-Met, especially

compounds which inhibit the kinase activity of c-Met receptor, or antibodies that target the extracellular domain of c-Met or bind to HGF.

Further anti-angiogenic compounds include compounds having another mechanism for their activity, e.g. unrelated to protein or lipid kinase inhibition e.g. thalidomide (THALOMID) and TNP-470.

Compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase are e.g. inhibitors of phosphatase 1, phosphatase 2A, or CDC25, e.g. okadaic acid or a derivative thereof.

Compounds which induce cell differentiation processes are e.g. retinoic acid, α- γ- or δ-tocopherol or α- γ- or δ-tocotrienol.

The term cyclooxygenase inhibitor as used herein includes, but is not limited to, e.g. Cox-2 inhibitors, 5-alkyl substituted 2-arylaminophenylacetic acid and derivatives, such as celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid, e.g. 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenyl acetic acid, lumiracoxib.

The term "bisphosphonates" as used herein includes, but is not limited to, etridonic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic and zoledronic acid. "Etridonic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark DIDRONEL. "Clodronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONEFOS. "Tiludronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark SKELID. "Pamidronic acid" can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AREDIA™. "Alendronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FOSAMAX. "Ibandronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONDRANAT. "Risedronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ACTONEL. "Zoledronic acid" can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOMETA.

The term "mTOR inhibitors" relates to compounds which inhibit the mammalian target of rapamycin (mTOR) and which possess antiproliferative activity such as sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 and ABT578.

The term "heparanase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit heparin sulfate degradation. The term includes, but is not limited to, PI-88.

The term " biological response modifier" as used herein refers to a lymphokine or interferons, e.g. interferon γ.

The term "inhibitor of Ras oncogenic isoforms", e.g. H-Ras, K-Ras, or N-Ras, as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the oncogenic activity of Ras e.g. a "farnesyl transferase inhibitor" e.g. L-744832, DK8G557 or R115777 (Zarnestra).

The term "telomerase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase are especially compounds which inhibit the telomerase receptor, e.g. telomestatin.

The term "methionine aminopeptidase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase are e.g. bengamide or a derivative thereof.

The term "proteasome inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome include e.g. Bortezomid (Velcade™)and MLN 341.

The term "matrix metalloproteinase inhibitor" or ("MMP" inhibitor) as used herein includes, but is not limited to, collagen peptidomimetic and nonpeptidomimetic inhibitors, tetracycline derivatives, e.g. hydroxamate peptidomimetic inhibitor batimastat and its orally bioavailable analogue marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B or AAJ996.

The term "compounds used in the treatment of hematologic malignancies" as used herein includes, but is not limited to, FMS-like tyrosine kinase inhibitors e.g. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R); interferon, 1-b-D-arabinofuransylcytosine (ara-c) and bisulfan; and ALK inhibitors e.g. compounds which target, decrease or inhibit anaplastic lymphoma kinase.

Compounds which target, decrease or inhibit the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R) are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the Flt-3R receptor kinase family, e.g. PKC412, midostaurin, a staurosporine derivative, SU11248 and MLN518.

The term "HSP90 inhibitors" as used herein includes, but is not limited to, compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90; degrading, targeting, decreasing or inhibiting the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteosome pathway. Compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90 are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit the ATPase activity of

HSP90 e.g., 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin (17AAG), a geldanamycin derivative; other geldanamycin related compounds; radicicol and HDAC inhibitors.

The term "antiproliferative antibodies" as used herein includes, but is not limited to, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1,erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) and 2C4 Antibody. By antibodies is meant e.g. intact monoclonal antibodies, polyclonal antibodies, multispecific antibodies formed from at least 2 intact antibodies, and antibodies fragments so long as they exhibit the desired biological activity.

For the treatment of acute myeloid leukemia (AML), compounds of formula (I) can be used in combination with standard leukemia therapies, especially in combination with therapies used for the treatment of AML. In particular, compounds of formula (I) can be administered in combination with, e.g., farnesyl transferase inhibitors and/or other drugs useful for the treatment of AML, such as Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum and PKC412.

The term "antileukemic compounds" includes, for example, Ara-C, a pyrimidine analog, which is the 2´-alpha-hydroxy ribose (arabinoside) derivative of deoxycytidine. Also included is the purine analog of hypoxanthine, 6-mercaptopurine (6-MP) and fludarabine phosphate.

Compounds which target, decrease or inhibit activity of histone deacetylase (HDAC) inhibitors such as sodium butyrate and suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibit the activity of the enzymes known as histone deacetylases. Specific HDAC inhibitors include MS275, SAHA, FK228 (formerly FR901228), Trichostatin A and compounds disclosed in US 6,552,065, in particular, *N*-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2*E*-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and *N*-hydroxy-3-[4-[(2-hydroxyethyl){2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2*E*-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially the lactate salt.

Somatostatin receptor antagonists as used herein refers to compounds which target, treat or inhibit the somatostatin receptor such as octreotide, and SOM230.

Tumor cell damaging approaches refer to approaches such as ionizing radiation. The term "ionizing radiation" referred to above and hereinafter means ionizing radiation that occurs as either electromagnetic rays (such as X-rays and gamma rays) or particles (such as alpha and beta particles). Ionizing radiation is provided in, but not limited to, radiation therapy and is known in the art. See Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in *Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

The term "EDG binders" as used herein refers a class of immunosuppressants that modulates lymphocyte recirculation, such as FTY720.

The term "ribonucleotide reductase inhibitors" refers to pyrimidine or purine nucleoside analogs including, but not limited to, fludarabine and/or cytosine arabinoside (ara-C), 6-thioguanine, 5-fluorouracil, cladribine, 6-mercaptopurine (especially in combination with ara-C against ALL) and/or pentostatin. Ribonucleotide reductase inhibitors are especially hydroxyurea or 2-hydroxy-1*H*-isoindole-1,3-dione derivatives, such as PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 or PL-8 mentioned in Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

The term "*S*-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors" as used herein includes, but is not limited to the compounds disclosed in US 5,461,076.

Also included are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies of VEGF disclosed in WO 98/35958, e.g. 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. the succinate, or in WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 and EP 0 769 947; those as described by Prewett et al, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); and Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); in WO 00/37502 and WO 94/10202; ANGIOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); anthranilic acid amides; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; or anti-VEGF antibodies or anti-VEGF receptor antibodies, e.g. rhuMAb and RHUFab, VEGF aptamer e.g. Macugon; FLT-4 inhibitors, FLT-3 inhibitors, VEGFR-2 IgG1 antibody, Angiozyme (RPI 4610) and Bevacizumab (Avastin™).

Photodynamic therapy as used herein refers to therapy which uses certain chemicals known as photosensitizing compounds to treat or prevent cancers. Examples of photodynamic therapy includes treatment with compounds, such as e.g. VISUDYNE and porfimer sodium.

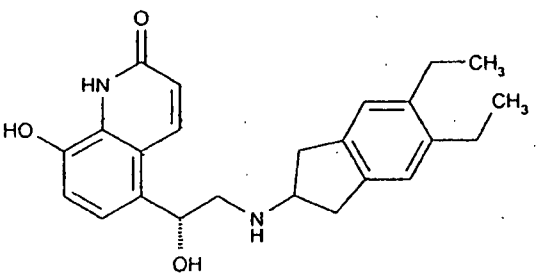
Angiostatic steroids as used herein refers to compounds which block or inhibit angiogenesis, such as, e.g., anecortave, triamcinolone. hydrocortisone, 11-α-epihydrocotisol, cortexolone, 17α-hydroxyprogesterone, corticosterone, desoxycorticosterone, testosterone, estrone and dexamethasone.

Implants containing corticosteroids refers to compounds, such as e.g. fluocinolone, dexamethasone.

"Other chemotherapeutic compounds" include, but are not limited to, plant alkaloids, hormonal compounds and antagonists; biological response modifiers, preferably lymphokines or interferons; antisense oligonucleotides or oligonucleotide derivatives; shRNA or siRNA; or miscellaneous compounds or compounds with other or unknown mechanism of action.

The compounds of the invention are also useful as co-therapeutic compounds for use in combination with other drug substances such as anti-inflammatory, bronchodilatory or antihistamine drug substances, particularly in the treatment of inflammatory diseases such as those mentioned hereinbefore, for example as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs. A compound of the invention may be mixed with the other drug substance in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance. Accordingly the invention includes a combination of a compound of the invention as hereinbefore described with an anti-inflammator or antihistamine drug substance, said compound of the invention and said drug substance being in the same or different pharmaceutical composition.
Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, in particular glucocorticosteroids such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, non-steroidal glucocorticoid receptor agonists such as those described in WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; LTB4 antagonists such LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 and those described in US 5451700; LTD4 antagonists such as montelukast and zafirlukast; PDE4 inhibitors such cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), and those disclosed in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/

018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 and WO 04/037805; A2a agonists such as those disclosed in EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 and WO 04/046083; A2b antagonists such as those described in WO 02/42298; and beta-2 adrenoceptor agonists such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 0075114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially a compound of formula



and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/16601, and also compounds of WO 04/033412.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic compounds, in particular ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts and CHF 4226 (Chiesi), and glycopyrrolate, but also those described in WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 and WO 04/018422.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine as well as those disclosed in WO 03/099807, WO 04/026841 and JP 2004107299.

Other useful combinations of compounds of the invention with anti-inflammatory drugs are those with antagonists of chemokine receptors, e.g. CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5,

particularly CCR-5 antagonists such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D, Takeda antagonists such as N-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methylphenyl)-5H-benzo-cyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]tetrahydro-N,N-dimethyl-2H-pyran-4-amin-ium chloride (TAK-770), and CCR-5 antagonists described in US 6166037 (particularly claims 18 and 19), WO 00/66558 (particularly claim 8), WO 00/66559 (particularly claim 9), WO 04/018425 and WO 04/026873.

Therapeutic agents for possible combination are especially one or more antiproliferative, cytostatic or cytotoxic compounds, for example one or several agents selected from the group which includes, but is not limited to, an inhibitor of polyamine biosynthesis, an inhibitor of a protein kinase, especially of a serine/threonine protein kinase, such as protein kinase C, or of a tyrosine protein kinase, such as the EGF receptor tyrosine kinase, e.g. Iressa®, the VEGF receptor tyrosine kinase, e.g. PTK787 or Avastin®, or the PDGF receptor tyrosine kinase, e.g. STI571 (Glivec®), a cytokine, a negative growth regulator, such as TGF-ß or IFN-ß, an aromatase inhibitor, e.g. letrozole (Femara®) or anastrozole, an inhibitor of the interaction of an SH2 domain with a phosphorylated protein, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, such as irinotecan, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, e.g. paclitaxel or an epothilone, alkylating agents, antiproliferative antimetabolites, such as gemcitabine or capecitabine, platin compounds, such as carboplatin or cis-platin, bisphosphonates, e.g. AREDIA® or ZOMETA®, and monoclonal antibodies, e.g. against HER2, such as trastuzumab.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference.

The above-mentioned compounds, which can be used in combination with a compound of the formula I, can be prepared and administered as described in the art, such as in the documents cited above.

By "combination", there is meant either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the formula (I) and a combination partner may be administered independently at the same time or separately within time intervals,

especially where these time intervals allow that the combination partners show a cooperative, e.g. synergistic effect.

The invention also provides a pharmaceutical preparation, comprising a compound of formula I as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or a hydrate or solvate thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of the invention may be administered by any conventional route, in particular parenterally, for example in the form of injectable solutions or suspensions, enterally, e.g. orally, for example in the form of tablets or capsules, topically, e.g. in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal or a suppository form. Topical administration is e.g. to the skin. A further form of topical administration is to the eye. Pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention in association with at least one pharmaceutical acceptable carrier or diluent may be manufactured in conventional manner by mixing with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising an effective amount, especially an amount effective in the treatment of one of the above-mentioned diseases (= disorders), of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers that are suitable for topical, enteral, for example oral or rectal, or parenteral administration and that may be inorganic or organic, solid or liquid. There can be used for oral administration especially tablets or gelatin capsules that comprise the active ingredient together with diluents, for example lactose, dextrose, mannitol, and/or glycerol, and/or lubricants and/or polyethylene glycol. Tablets may also comprise binders, for example magnesium aluminum silicate, starches, such as corn, wheat or rice starch, gelatin, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone, and, if desired, disintegrators, for example starches, agar, alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate, and/or effervescent mixtures, or adsorbents, dyes, flavorings and sweeteners. It is also possible to use the pharmacologically active compounds of the present invention in the form of parenterally administrable compositions or in the form of infusion solutions. The pharmaceutical compositions may be sterilized and/or may comprise excipients, for example preservatives, stabilisers, wetting compounds and/or emulsifiers, solubilisers, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. The present pharmaceutical compositions, which may, if desired, comprise other pharmacologically active substances

are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, confectionning, dissolving or lyophilising processes, and comprise approximately from 1% to 99%, especially from approximately 1% to approximately 20%, active ingredient(s).

Additionally, the present invention provides a compound of formula I or an N-oxide or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, for use in a method for the treatment of the human or animal body, especially for the treatment of a disease mentioned herein, most especially in a patient requiring such treatment.

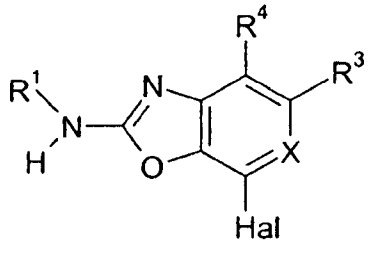
Furthermore, the invention relates to a method for the treatment of a disease which responds to an inhibition of JAK-2 and/or Jak-3 kinase, which comprises administering a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the radicals and symbols have the meanings as defined above, especially in a quantity effective against said disease, to a warm-blooded animal requiring such treatment.

Furthermore, the invention relates to a pharmaceutical composition for treatment of a disease, e.g. of solid or liquid tumours in warm-blooded animals, including humans, comprising a dose effective in the treatment of said disease of a compound of the formula I as described above or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound together with a pharmaceutically acceptable carrier (= carrier material).

Processes of Manufacture

A compound of the formula I may be prepared by processes that, though not applied hitherto for the new compounds of the present invention where they thus form new processes, are known *per se:* preferably, a process for the manufacture of a compound of the formula I comprises either

a) reacting a compound of the formula II,



(II)

wherein X, R^1, R^3 and R^4 are as defined for a compound of the formula I and Hal is halo, especially bromo, under Suzuki coupling conditions with a boronic acid of the formula III,

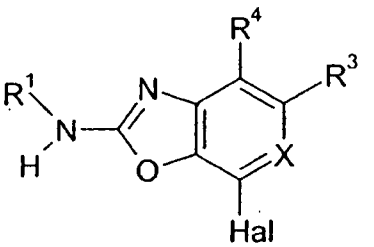
$$R^2\text{-}B(OH)_2 \qquad (III)$$

wherein R^2 is as defined for a compound of the formula I,

or a reactive derivative thereof,

or

b) reacting a compound of the formula II,



(II)

wherein X, R^1, R^3 and R^4 are as defined for a compound of the formula I and Hal is halo, especially bromo, under Stille coupling conditions with an organotin compound of the formula III*

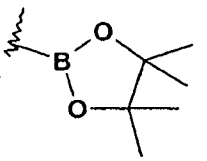
$$R^2\text{-}Sn(alk)_3 \qquad (III^*)$$

wherein R^2 is as defined for a compound of the formula I and alk is alkyl, preferably C_1-C_7-alkyl,

and, if desired, converting an obtainable compound of the formula I into a different compound of the formula I, converting an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt thereof, converting an obtainable free compound of the formula I into a salt thereof, and/or separating an obtainable isomer of a compound of the formula I from one or more different obtainable isomers of the formula I.

The reaction a) preferably takes place under Suzuki(-Miyaura) conditions, that is, by palladium-catalyzed crosscoupling of organoboranes, by reacting the halo- carrying compound of the formula II with the boronic acid of the formula III, or a reactive derivative thereof.

A reactive derivative of a boronic acid of the formula III is preferably one wherein instead of the hydroxyl groups at the boron atom an aryl, alkenyl or especially alkyl moiety is present, or wherein the OH groups are present in bridged form, e.g. , together with the boron atom, forming a group of the formula (A)



(A).

The reaction preferably takes place in a mixture of a polar aprotic solvent, such as dimethylformamide (DMF) or tetrahydrofurane, and water in the presence of a catalyst for the cross-coupling, especially a noble metal catalyst, preferably a palladium catalyst, such as palladium(II) complex, for example bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride, in the presence of a base, such as potassium carbonate, sodium hydroxide or sodium carbonate, at a preferred temperature in the range from 60 °C to 130 °C, e.g. at about 80 °C; or according to a another preferred method in an ether solvent, e.g. tetrahydrofurane or 1,2-dimethoxyethane, in the presence of a catalyst for the cross coupling, especially a noble metal catalyst, preferably a palladium (0) complex, for example tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) or tetrakis (triphenylphosphin)palladium(0), in the presence of a base, such as sodium hydroxide, potassium carbonate of sodium carbonate, if desired in the presence of an appropriate ligand, such as 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos), at a preferred temperature in the range from 60 to 150 °C, preferably from 70 to 110 °C; if required conducting the reaction in a sealed vessel (e.g. a seal reactor) if the boiling point of the reaction mixture is exceeded and especially if the heating is effected by microwave excitation. Preferably, oxygen is excluded, e.g. by the presence of an inert gas, such as nitrogen or especially argon.

The reaction b) given above is wherein in formula III* alk is alkyl, preferably C_1-C_7-alkyl, more preferably methyl, is preferably conducted under Stille coupling conditions, or in analogy thereto, preferably in an appropriate polar solvent, such as N,N-dimethylacetamide or N,N-dimethylformamide, an ether, such as tetrahydrofurane or dimethoxy-ethane, and/or a mixture of two or more such solvents, in the presence of a a palladium catalyst, especially a palladium (0) complex, for example tetrakistriphenylpalladium, e.g. at temperatures in the range from 80 to 160 °C, if required conducting the reaction in a sealed vessel (e.g. a

seal reactor or a microwave vessel) if the boiling point of the reaction mixture is exceeded and/or especially if (as is a preferred embodiment) the heating is effected by microwave excitation.

Where temperatures are given hereinbefore or hereinafter, "about" has to be added, as minor deviations from the numeric values given, e.g. variations of ±10 %, are tolerable.

Protecting groups

If one or more other functional groups, for example carboxy, hydroxy, amino, sulfhydryl or the like are or need to be protected in a starting material of the formula II or III or any other precursor, because they should not take part in the reaction or disturb the reaction, these are such groups as are usually used in the synthesis of peptide compounds, and also of cephalosporins and penicillins, as well as nucleic acid derivatives and sugars. Protecting groups are such groups that are no longer present in the final compounds once they are removed, while groups that remain as substituents are not protecting groups in the sense used here which is groups that are added at a starting material or intermediate stage and removed to obtain a final compound. Also in the case of conversions of a compound of the formula I into a different compound of the formula I, protecting groups may be introduced and removed, if useful or required.

The protecting groups may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations, solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by acetolysis, protonolysis, solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned above and below.

The protection of such functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J.

Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Optional Reactions and Conversions

A compound of the formula I may be converted into a different compounds of the formula I.

For example, in a compound of the formula I wherein R^1 or especially R^2 carries an amino or amino-C_1-C_7-alkyl substituent, the amino can be converted into acylamino, e.g. C_1-C_7-alkanoylamino or C_1-C_7-alkanesulfonylamino, by reaction with a corresponding C_1-C_7-alkanoylhalogenide or C_1-C_7-alkanesulfonylhalogenide, e.g. a corresponding chloride, in the presence of a tertiary nitrogen base, such as triethylamine or pyridine, in the absence or presence of an appropriate solvent, such a methylene chloride, for example at temperatures in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature.

In a compound of the formula I wherein R^1 or especially R^2 carries a cyano substituent, the cyano may be converted to an aminomethyl group, e.g. by hydrogenation in the presence of an appropriate metal catalyst, such as Raney Nickel or Raney Cobalt, in an appropriate solvent, e.g. a lower alkanol, such as methanol and/or ethanol, for example at temperatures in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature.

In a compound of the formula I wherein R^1 or especially R^2 carries a carboxyl (COOH) substituent, the latter can be converted into an amide group, e.g. an N-C_1-C_7-alkyl-carbamoyl group, by reaction with the corresponding amine, e.g. in the presence of a coupling agent, that forms a preferred reactive derivative of the carboxyl group *in situ*, for example dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxybenzotriazole (DCC/ HOBT); bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOPCl); *O*-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TPTU); O-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU); (benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphate (PyBOP), O-(1H-6-chlorobenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium

hexafluorophosphate, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride/hydroxybenzotriazole or/1-hydroxy-7-azabenzotriazole (EDC/HOBT or EDC/HOAt) or HOAt alone, or with (1-chloro-2-methyl-propenyl)-dimethylamine. For review of some other possible coupling agents, see e.g. Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463. The reaction mixture is preferably stirred at a temperature of between approximately -20 and 50 °C, especially between 0 °C and 30 °C, e.g. at room temperature.

In a compound of the formula I wherein R^1 or especially R^2 carries two vicinal amino groups, the two nitrogen atoms of the two amino groups can be bridged by a –CH= group (thus forming, together with the two carbon atoms that bind the original amino groups and the bond between them, an *1H*-imidazolo ring annelated to R^1 or R^2; for example, (vicinal diamino)-phenyl can be converted into benzoimidazolyl according to this method. The reaction preferably takes place by first reacting the compound of the formula I carrying the two vicinal amino groups with formic acid, e.g. in the presence of a coupling agent as mentioned in the preceding paragraph, such as EDC hydrochloride, a base, such as N,N-dimethylaminopyridine (DMAP) and preferably an appropriate solvent, such as methylene chloride, e.g. at temperatures in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature, thus converting one (especially a para-positioned) of the vicinal amino groups into a formylamino group. In a second step, the amino and formylamino group are then reacted to –N=C-N- by heating in the presence of an acid, especially acetic acid, e.g. at temperatures in the range from 50 to 110 °C, for example at about 100 °C.

Note that the intermediate with the formylamino group obtainable by the first reaction in the preceding paragraph is also a compound of the formula I, so that this first reaction also is a conversion reaction according to the invention.

Salts of a compound of formula I with a salt-forming group may be prepared in a manner known *per se*. Acid addition salts of compounds of formula I may thus be obtained by treatment with an acid or with a suitable anion exchange reagent. A salt with two acid molecules (for example a dihalogenide of a compound of formula I) may also be converted into a salt with one acid molecule per compound (for example a monohalogenide); this may be done by heating to a melt, or for example by heating as a solid under a high vacuum at elevated temperature, for example from 130 to 170°C, one molecule of the acid being expelled per molecule of a compound of formula I.

Salts can usually be converted to free compounds, e.g. by treating with suitable basic compounds, for example with alkali metal carbonates, alkali metal hydrogencarbonates, or alkali metal hydroxides, typically potassium carbonate or sodium hydroxide.

Stereoisomeric mixtures, e.g. mixtures of diastereomers, can be separated into their corresponding isomers in a manner known *per se* by means of suitable separation methods. Diastereomeric mixtures for example may be separated into their individual diastereomers by means of fractionated crystallization, chromatography, solvent distribution, and similar procedures. This separation may take place either at the level of a starting compound or in a compound of formula I itself. Enantiomers may be separated through the formation of diastereomeric salts, for example by salt formation with an enantiomer-pure chiral acid, or by means of chromatography, for example by HPLC, using chromatographic substrates with chiral ligands.

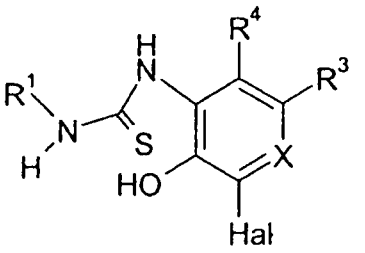
It should be emphasized that reactions analogous to the conversions mentioned in this chapter may also take place at the level of appropriate intermediates (and are thus useful in the preparation of corresponding starting materials).

Starting materials:

The starting materials of the formulae II and III, as well as other starting materials mentioned herein, e.g. below, can be prepared according to or in analogy to methods that are known in the art, are known in the art and/or are commercially available. Novel starting materials, as well as processes for the preparation thereof, are likewise an embodiment of the present invention. In the preferred embodiments, such starting materials are used and the reaction chosen are selected so as to enable the preferred compounds to be obtained.

In the starting materials (including intermediates), which may also be used and/or obtained as salts where appropriate and expedient, R^1, R^2, R^3, R^4 and X are preferably as defined for a compound of the formula I. Hal is halogen, especially chloro or bromo.

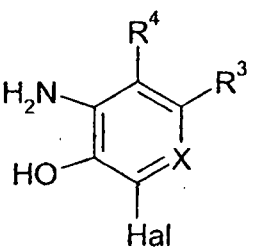
A compound of the formula II can, for example, be obtained by reacting a thiourea compound of the formula IV,



(IV)

under cyclization in the presence of an organic sulfonyl chloride, such as toluene-4-sulfonyl chloride, in an appropriate solvent, e.g. a cyclic ether, such as tetrahydrofurane, in the presence of water and a base, such as sodium hydroxide, at temperatures in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature.

A thiourea compound of the formula IV can, for example, be prepared from an amino phenol of the formula V,



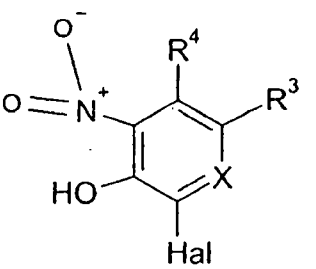
(V)

by reacting it with an isothiocyanate of the formula VI,

$$R^1\text{-}N{=}C{=}S \qquad \text{(VI)}$$

e.g. in an appropriate solvent, e.g. a cyclic ether, such as tetrahydrofurane, at temperatures e.g. in the range from –20 to 50 °C., e.g. at about room temperature.

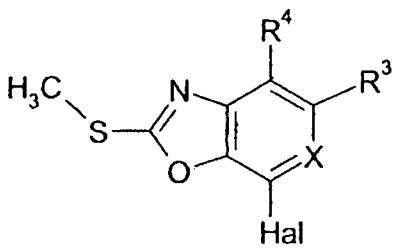
A compound of the formula V may, for example, be prepared by reducing a nitro compound of the formula VII,



(VII)

e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst, such as Raney-Nickel (Ra-Ni) or Raney Cobalt or the like, in an appropriate solvent, such as an alcohol, e.g. methanol, and/or a cyclic ether, such as tetrahydrofurane, at temperatures e.g. in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature.

Alternatively, a compound of the formula II can be prepared by reacting a methyl sulfanyl compound of the formula VIII,



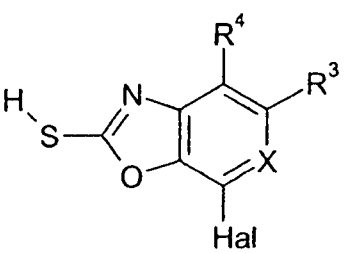
(VIII)

with an amine of the formula IX,

R^1NH-- (IX)

e.g. without solvent (e.g. in a melt or by dissolving the compound of the formula VIII in the amine of the formula IX) at elevated temperatures e.g. in the range from 50 to 150 °C, e.g. at about 100 °C. This reaction can preferably be conducted in the presence of an agent capable of oxidising the methanesulfanyl at the oxazole ring to the methanesulfinyl, e.g. in the presence of a peroxide, such as m-chloroperbenzoic acid, and appropriate solvent, such as dichloromethane, preferably at temperatures in the range from 0 to 50 °C, e.g. at about room temperature.

A compound of the formula VIII can, for example, be prepared by reacting a thiol compound of the formula X,



(X)

in an appropriate solvent, e.g. a dialkyl carboxylic acid amide, such as dimethylformamide, in the presence of a base, e.g. an alkali metal (such as potassium) carbonate, at temperatures e.g. in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature, with a methyl halogenide, e.g. methyl iodide.

A compound of the formula X can, for example, be prepared from a compound of the formula V described (and obtainable as) above by reacting it with an alkali metal ethyl xanthogenate, such as potassium ethyl xanthogenate, in an appropriate solvent, such as an alcohol, e.g. ethanol, preferably at elevated temperatures, e.g. in the range from 50 °C to the reflux temperature of the reaction mixture, e.g. under reflux.

A compound of the formula III* can, for example, be prepared from a compound of the formula XI,

R^2-Hal (XI)

wherein Hal is halo, especially bromo, by reaction with a hexa-alkyl tin, especially hexa-C_1-C_7-alkyl-tin, e.g. hexamethyltin, in an appropriate solvent, such as toluene, and a customary noble metal catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, preferably at elevated temperatures e.g. in the range from 50 to 150 °C.

Other starting materials, e.g. those of the formula VI, VII, IX, X and XI, are known in the art, can be prepared according to or in analogy to methods that are known in the art or in analogy to methods described in the Examples, and/or they are commercially available.

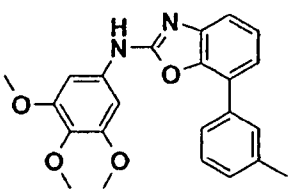
The following examples serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof.

If not indicated otherwise, reactions take place at room temperature. Abbreviations used are:

Ac	acetate
Ahx	aminohexanoic acid
Brij 35	Polyoxyethylene(23)-laurylether (trademark of ICI Americas, Inc.)
BSA	bovine serum albumine
DMAP	N,N-dimethylaminopyridine

DMF	dimethyl formamide
DTT	Di-thiothreitol
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
EDTA	ethylenediamine tetraacetate
Et_3N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
FITC	fluoresceine-isothiocyanate derived fluoresceine moiety
h	hour(s)
Hepes	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
MeOH	methanol
min	minute(s)
MS	Mass Spectrometry
Ra-Ni	Raney-Nickel
R_t	Retention time
RT	room temperature
sat.	saturated (at RT)
TFA	trifluoro acetic acid
THF	tetrahydrofurane
Tween 20	Polyoxyethylen(20)-sorbitan-monolaurate (ICI Americas, Inc.)

Example 1: (7-m-Tolyl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.



0.12g (0.316mmol) (7-bromo-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine and 0.048g (0.353mmol) 3-tolyl boronic acid are dissolved in 4ml 1,2-dimethoxy-ethane, a solution of 0.1g (0.95mmol) Na_2CO_3 (in 0.5ml water) is added and a stream of argon is bubbled through the mixture in order to exclude oxygen from the reaction mixture. Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (76mg, 0.064mmol) is added and the reaction mixture is

stirred at 100°C or 3h. After that the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, hexane: EtOAc = 3:1 => 1:1) to afford the title compound as an off-white solid, m.p. 153-155°C. R_t = 2.54 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min). MS: 391 $(M+1)^+$; m.p. 155-158°C.

The starting materials can be prepared as follows:

a) (7-Bromo-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

To a suspension of 0.798mg (1.93mmol) 1-(3-bromo-2-hydroxy-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-thiourea in 8ml THF, 0.197g (4.8mmol) NaOH (in 5ml water) and 0.419g (2.12mmol) toluene-4-sulfonyl chloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1.5h. Then the reaction mixture is concentrated in vacuo. To the residue EtOAc and sat. NaCl-solution are added and the layers are separate. The water layer is extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is stirred in diethyl ether, filtered and dried to afford the title compound.

b) 1-(3-Bromo-2-hydroxy-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-thiourea.

A mixture of 0.376g (2.0mmol) 2-amino-6-bromo-phenol and 0.46g (2.0mmol) 3,4,5-trimethoxy-isothiocyanate in 10ml THF is stirred at room temperature for ca. 20h. The reaction mixture is concentrated in vacuo, followed by the addition of toluene and concentration. The toluene addition and evaporation is repeated one more time to afford the title compound as a brown solid.

c) 2-Amino-6-bromo-phenol.

5g (22.9mmol) 2-nitro-6-bromo-phenol (Fluka 67211) is hydrogenated in the presence of 0.1g Ra-Ni (B113W EtOH, Degussa) in 100ml of THF:MeOH = 1:1. for 4h. The reaction mixture is filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo. The

residue is purified by chromatography (silicagel, hexane: EtOAc = 2:1) to afford the title compound as a reddish oil which slowly solidifies.

Using the same synthetic methods as described in example 1, reaction of (7-bromo-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine and the appropriate boronic acid derivative leads to the following examples:

Example 2: (7-Phenyl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.47 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 377 $(M+1)^+$; m.p. 182-185°C.

Example 3: (7-Pyridin-3-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 378 $(M+1)^+$; m.p. 165-170°C.

Example 4: [7-(3-Methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.45 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 407 $(M+1)^+$; m.p. 167-170°C.

Example 5: [7-(2-Methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.40 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 407 $(M+1)^+$; m.p. 185-187°C.

Example 6: [7-(3-Hydroxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.22 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 393 $(M+1)^+$.

Example 7: [7-(4-Methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.44 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 407 $(M+1)^+$; m.p. 179-182°C.

Example 8: (7-Isoquinolin-4-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 428 $(M+1)^+$; m.p. 201-203°C.

Example 9: [7-(3-Chloro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.60 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 411 $(M+1, {}^{35}Cl)^+$; m.p. 199-201°C.

Example 10: [7-(3-Amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.88 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 392 $(M+1)^+$; m.p. 145-170°C.

Example 11: [7-(4-Amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 392 $(M+1)^+$; m.p. 192-196°C.

Example 12: [7-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.31 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 408 $(M+1)^+$; m.p. 192-193°C.

Example 13: [7-(3-Amino-4-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 406 $(M+1)^+$; m.p. 188-190°C.

Example 14: [7-(2-Amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.06 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 392 $(M+1)^+$

Example 15: (7-Quinolin-6-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.91 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 428 $(M+1)^+$; m.p. 187-190°C.

Example 16: 4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide.

R_t = 2.08 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 420 $(M+1)^+$; m.p. >280°C.

Example 17: [7-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.26 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 455 $(M+1)^+$; m.p. 205-207°C.

Example 18: 4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide.

R_t = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 456 $(M+1)^+$; m.p. 247-252°C.

Example 19: 4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzonitrile.

R_t = 2.42 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 402 $(M+1)^+$; m.p. 222-223°C.

Example 20: [7-(2H-Pyrazol-3-yl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 367 $(M+1)^+$; m.p. 185-189°C.

Example 21: N-Methyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide.

R_t = 2.26 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 470 $(M+1)^+$; m.p. 260-262°C.

Example 22: N,N-Dimethyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide.

R_t = 2.39x min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 484 $(M+1)^+$; m.p. 230-233°C.

Example 23: {7-[4-(Morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 2.36 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 526 $(M+1)^+$; m.p. 201-203°C.

Example 24: N-Methyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide.

R_t = 2.13 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 434 $(M+1)^+$; m.p. 258-259°C.

Example 25: N,N-Dimethyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide.

R_t = 2.19 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 448 $(M+1)^+$; m.p. >280°C.

Example 26: N-{4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanesulfonamide.

A mixture of 0.12g (0.307mmol) [7-(4-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine (example 11) and 0.041g (0.36mmol) methanesulfonyl chloride in 6ml pyridine is stirred for 1.5h at room temperature. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with 0.1N NaOH solution and water, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by crystallisation from dichloromethane/diethyl ether to afford the title compound as off-white crystals. R_t = 2.22 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 470 $(M+1)^+$; m.p. 222-225°C.

Example 27: N-{4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-acetamide.

A mixture of 0.075g (0.1927mmol) [7-(4-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine (example 11), 0.027 ml triethylamine and 0.016g (0.199mmol) acetyl chloride in 4ml dichloromethane is stirred for 1h at room temperature. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc) to afford the title compound as orange crystals. R_t = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 434 $(M+1)^+$; m.p. 265-270°C.

Using the same reaction conditions the following example is prepared from [7-(3-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine (Example 10):

Example 28: N-{3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-acetamide.

R_t = 2.21 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 434 $(M+1)^+$; m.p. 170-172°C.

Example 29: [7-(4-Aminomethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

To a solution of 0.117g (0.291mmol) 4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzonitrile (example 19) in 5ml MeOH (MeOH contains 5% NH_3), 5ml THF and 30mg Ra-Ni (B113W EtOH, Degussa) are added. Then this mixture is hydrogenated under normal pressure for 20h at room temperature. The reaction mixture is filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by crystallization from dichloromethane/diethyl ether to afford the title compound as a light grey solid. R_t = 1.85 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 406 $(M+1)^+$; m.p. 208-211°C.

Example 30: N-{4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-acetamide.

A mixture of 0.070g (0.173mmol) [7-(4-aminomethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine (example 29), 1ml pyridine and 0.016g (0.199mmol) acetyl chloride is stirred for 1.5h at room temperature. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 2x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and 0.1N NaOH solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo and co-evaporated twice with toluene. The residue is purified by crystallization from dichloromethane/diethyl ether to afford the title compound as a light brown solid. R_t = 2.12 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 448 $(M+1)^+$; m.p. 237-239°C.

Example 31: N-{4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-methanesulfonamide.

A mixture of 0.10g (0.247mmol) [7-(4-aminomethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine (example 29) and 0.037g (0.32mmol) methanesulfonyl chloride in 4ml pyridine is stirred for 1.5h at room temperature. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with 0.1N NaOH solution and water, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo and co-evaporated twice with toluene. The residue is purified by crystallisation from dichloromethane to afford the title compound as off-white crystals. R_t = 2.20 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 474 $(M+1)^+$.

Using the synthetic methods described in examples 29 and 30, the following examples are prepared:

Example 32: [7-(3-Aminomethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 406 $(M+1)^+$; m.p. 145-150°C.

Example 33: N-{3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-acetamide.

R_t = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 448 $(M+1)^+$; m.p. 203-204°C.

Example 34: 4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-thiophene-2-carboxylic acid methylamide.

A mixture of 0.04g (0.083mmol) 4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-thiophene-2-carboxylic acid, 0.025g (0.127mmol) EDC-HCl, 0.016g (0.128mmol) DMAP, 0.83ml (1.7mmol) methylamine THF solution (2M), 0.012g (0.088mmol) HOBt and 4ml dichloromethane is stirred at room temperature for 72h. Then EtOAc is added to the reaction mixture and the organic layer is washed with water (2x), dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, hexane:EtOAc = 1:2), followed by crystallization from dichloromethane/diethyl ether to afford the title compound as off-white crystals. R_t = 2.15 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 440 $(M+1)^+$; m.p. 260-262°C.

The starting material 4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-thiophene-2-carboxylic acid is prepared from 2-carboxythiophene-4-boronic acid pinacol ester as described in Example 1.

Example 35: [7-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

A solution of 0.182g (0.243mmol) N-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-formamide in 3ml acetic acid is stirred at 100°C for 1h. Then EtOAc is added to the reaction mixture and the organic layer is washed with 4N NaOH solution (2x) and with water (2x), dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc => EtOAc:MeOH = 95:5) to afford the title compound as an orange solid. R_t = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 417 $(M+1)^+$; m.p. 150-156°C.

The starting material N-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-formamide is prepared as follows:

A mixture of 0.16g (0.228mmol) 4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzene-1,2-diamine , 0.068g (0.346mmo)l EDC-HCl, 0.043g (0.345mmol) DMAP, 0.012g (0.27mmol) formic acid), and 7ml dichloromethane is stirred at room temperature for 20h. Then the reaction mixture is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc: MeOH = 9:1) to afford ca. the title compound.
4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzene-1,2-diamine is prepared from 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzene-1,2-diamine as described in Example 1.

4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzene-1,2-diamine is prepared from the commercially available 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamine using the Ra-Ni catalyzed nitro reduction method described in Example 1 (step c).

Example 36: [4-(4-Amino-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

0.082g (0.209mmol) (4-bromo-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine and 0.04g (0.22mmol) (4-aminophenyl) boronic acid are dissolved in 3ml 1,2-dimethoxy-ethane, a solution of 0.044g (0.425mmol) Na_2CO_3 (in 0.6ml water) is added and a stream of argon is bubbled through the mixture in order to exclude oxygen from the reaction mixture. Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0.0259g, 0.021mmol) is added and the reaction mixture is stirred at 100°C or 83h. After that the reaction mixture is poured on water and

extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, hexane => EtOAc) and recrystallisation from dichloromethane/diethyl ether to afford the title compound. R_t = 1.70 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 393 $(M+1)^+$; m.p. 148-151°C.

The starting materials can be prepared as follows:

a) (4-Bromo-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

0.6g (2.61mmol) 4-bromo-2-methylsulfanyl-oxazolo[5,4-c]pyridine are heated to 100°C until it liquefies, then 0.977g (5.23mmol) 3,4,5-trimethoxyanilin is added in small portions with stirring. Stirring is continued for 2h. The reaction mixture is cooled to room temperature and purified by chromatography (silicagel, hexane => EtOAc) to afford the title compound.

b) 4-Bromo-2-methylsulfanyl-oxazolo[5,4-c]pyridine

A mixture of 1.21g (5.24mmol) 4-bromo-oxazolo[5,4-c]pyridine-2-thiol, 0.8g (5.76mmol) K_2CO_3, 0.9g (6.28mmol) MeI in 12ml DMF is stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture is then poured on water and extracted 2x with EtOAc. The combinded organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the title compound in quantitative yield.

c) 4-Bromo-oxazolo[5,4-c]pyridine-2-thiol

1.34g (7.09mmol) 4-amino-2-bromo-pyridin-3-ol are dissolved in 13ml EtOH and 1.86g (11.3mmol) potassium ethyl xanthogenate are added. This mixture is stirred for 18h at reflux temperature. After cooling to room temperature, the reaction mixture is concentrated *in vacuo* and 5ml water are added. With the addition of acetic acid, a pH of 5 is adjusted. The product starts to crystallize and is filtered off, washed 2x with water and dried to afford the title compound.

d) 4-Amino-2-bromo-pyridin-3-ol

A solution of 5.3g (22.7mmol) 2-bromo-4-nitro-pyridin-3-ol in 100ml MeOH:THF = 1:2 is hydrogenated in the presence of 0.5g Pt/C (5%, Engelhard 4709). The reaction mixture is filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the crude title compound as a brown solid.

e) 2-Bromo-4-nitro-pyridin-3-ol

To a solution of 13g (73.2mmol) 2-bromo-3-pyridinol (Fluka 18292) in 40ml of conc. sulfuric acid 5.1 ml (74mmol) of nitric acid (65%) are added at 0°C. The reaction mixture is stirred at 0°C for 12h, then poured on water and extracted 2x with EtOAc. The combinded organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc) to afford 5.3g of 2-bromo-4-nitro-pyridin-3-ol and 2g of 2-bromo-6-nitro-pyridin-3-ol.

Using the same synthetic methods as described in Example 36, reaction of (4-bromo-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine and the appropriate boronic acid derivative leads to the following examples:

Example 37: [4-(3-Amino-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine.

R_t = 1.63 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 393 $(M+1)^+$; m.p. 120-126°C.

Example 38: 4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-oxazolo[5,4-c]pyridin-4-yl]-benzenesulfonamide.

R_t = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 457 $(M+1)^+$; m.p. >280°C.

Using the appropriately substituted isothiocyanate derivative in the synthetic methods described in example 1 (step b), the following derivatives are obtained:

Example 39: [7-(3-Methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine. (from 4-morpholinophenyl-isothiocyanate)

R_t = 2.14 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 402 $(M+1)^+$; m.p. 180-182°C.

Example 40: [7-(4-Amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine. (from 4-morpholinophenyl-isothiocyanate)

R_t = 1.65 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 387 $(M+1)^+$; m.p. 241-243°C.

Example 41: N-{4-[2-(4-Morpholin-4-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methane-sulfonamide. (from 4-morpholinophenyl-isothiocyanate)

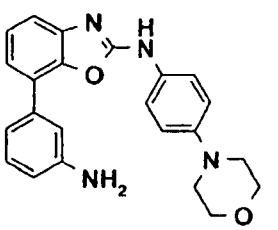
R_t = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 387 $(M+1)^+$; m.p. 258-265°C.

Example 42: [7-(3-Amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amine. (from 4-(5-Isothiocyanato-pyridin-2-yl)-morpholine)

R_t = 1.576 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 388 $(M+1)^+$; m.p. 235-237°C.

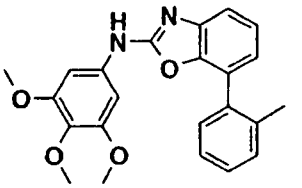
The following compounds are prepared in analogy to the methods described herein:

Example 43: [7-(3-Amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine:



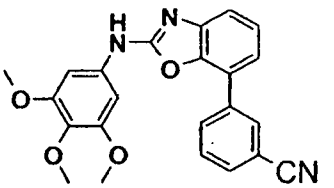
R_t = 1.66 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 387 $(M+1)^+$.

Example 44: (7-o-Tolyl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



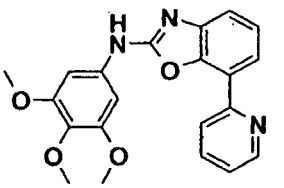
R_t = 2.53 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 391 $(M+1)^+$.

Example 45: 3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzonitrile:



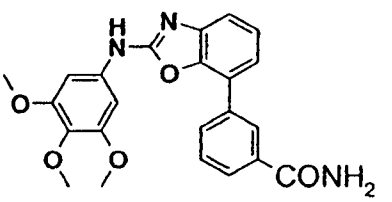
R_t = 2.43 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 402 $(M+1)^+$.

Example 46: (7-Pyridin-2-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



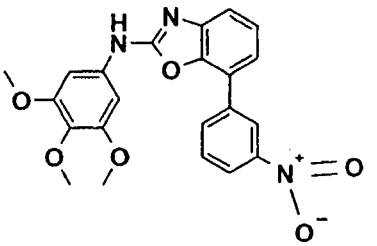
R_t = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 378 $(M+1)^+$.

Example 47: 3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide:



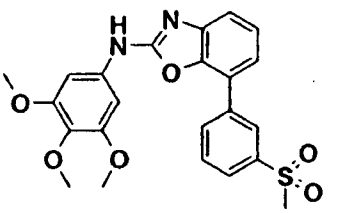
R_t = 2.12 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 420 $(M+1)^+$.

Example 48: [7-(3-Nitro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



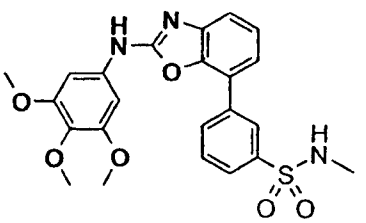
R_t = 2.49 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 422 $(M+1)^+$.

Example 49: [7-(3-Methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



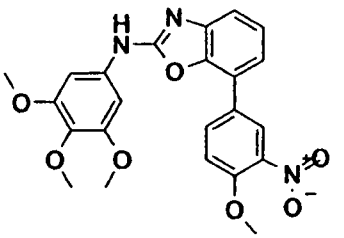
R_t = 2.28 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 455 $(M+1)^+$.

Example 50: N-Methyl-3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzene-sulfonamide:



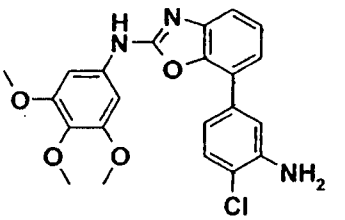
R_t = 2.29 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 470 $(M+1)^+$.

Example 51: [7-(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



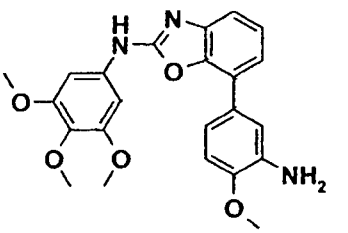
R_t = 2.45 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 452 $(M+1)^+$.

Example 52: [7-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



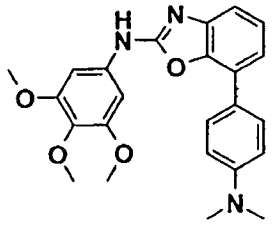
R_t = 2.4 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 426 $(M+1)^+$.

Example 53: [7-(3-Amino-4-methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



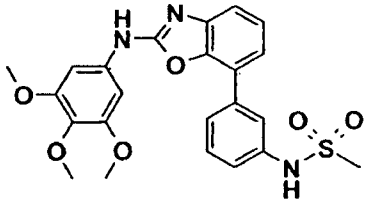
R_t = 1.91 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 422 $(M+1)^+$.

Example 54: [7-(4-Dimethylamino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



R_t = 1.98 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 420 $(M+1)^+$.

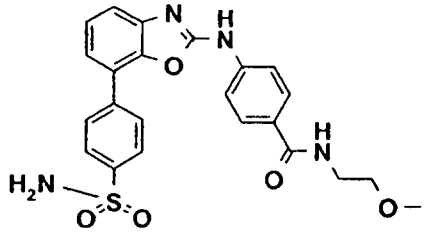
Example 55: N-{3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanesulfonamide:



R_t = 2.24 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 470 $(M+1)^+$.

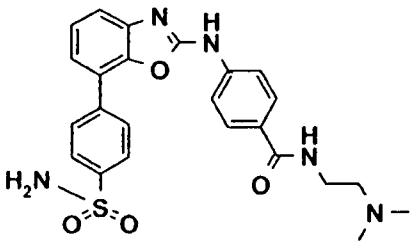
The following Examples are prepared in analogy to the procedures described above:

Example 56: N-(2-Methoxy-ethyl)-4-[7-(4-sulfamoyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide:



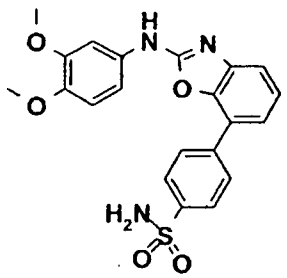
R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 467 $(M+1)^+$.

Example 57: N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-[7-(4-sulfamoyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide:



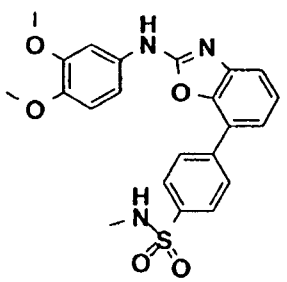
R_t = 1.77 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 480 $(M+1)^+$.

Example 58: 4-[2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide:



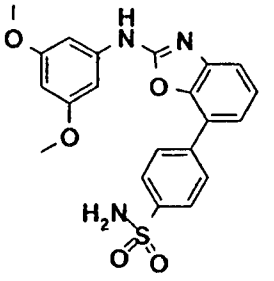
R_t = 2.07 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 426 $(M+1)^+$.

Example 59: 4-[2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-N-methyl-benzenesulfonamide:



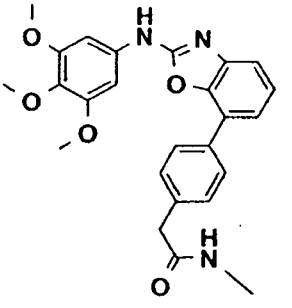
R_t = 2.19 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 440 $(M+1)^+$.

Example 60: 4-[2-(3,5-Dimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide:



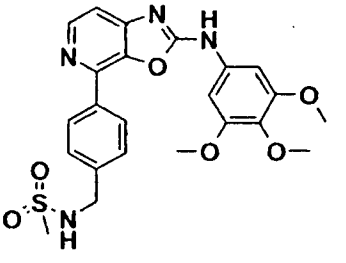
R_t = 2.26 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 426 $(M+1)^+$.

Example 61: N-Methyl-2-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-acetamide:



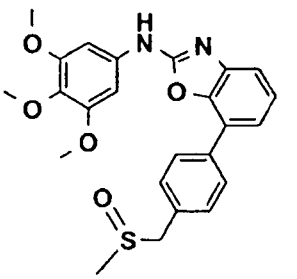
R_t = 2.11 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 448 $(M+1)^+$.

Example 62: N-{4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-oxazolo[5,4-c]pyridin-4-yl]-benzyl}-methanesulfonamide:



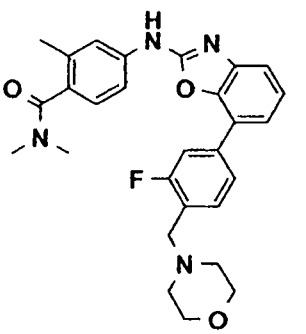
R_t = 1.73 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 485332 $(M+1)^+$.

Example 63: [7-(4-Methanesulfinylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



R_t = 2.08 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 453 $(M+1)^+$.

Example 64: 4-[7-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide:



0.1g (0.267mmol) 4-(7-bromo-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide and 0.17g (0.305mmol) 4-(2-fluoro-4-trimethylstannanyl-benzyl)-morpholine are dissolved in 2ml 1,2-dimethoxy-ethane and a stream of argon is bubbled through the mixture in order to exclude oxygen from the reaction mixture. Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0.020g, 0.016mmol) is added and the reaction mixture is stirred at 150°C for 1h. After that the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc : MeOH = 95:5; column chromatography followed by thick-layer chromatography) to afford the title compound. R_t = 1.67 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 375 $(M+1)^+$.

Preparation of starting materials:

a) 4-(7-Bromo-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide:

To a solution of 0.49g (2.01mmol) 7-bromo-2-methylsulfanyl-benzooxazole in 30ml dichloromethane, 3-chloroperbenzoic acid (0.494g, 2.01mmol) is added. This mixture is stirred for 1h at room temperature. Then, 0.325g (1.82mmol) 4-amino-2,N,N-trimethyl-benzamide is added and the reaction mixture is heated to 40°C with stirring continued for 20h. The reaction mixture is concentrated in vacuo and the residue is purified by chromatography (silicagel, hexane : EtOAc = 1:1 => 1:4) to afford the title compound as an off-white crystalline solid.

b) 7-Bromo-2-methylsulfanyl-benzooxazole:

A mixture of 6g (26.1mmol) 7-bromo-benzooxazole-2-thiol, 7.28g (52.2mmol) K_2CO_3, 4.1g (28.7mmol) MeI in 80ml DMF is stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture is then poured on water and extracted 2x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the title compound.

c) 7-Bromo-benzooxazole-2-thiol:

5g (26.6mmol) 2-amino-6-bromo-phenol are dissolved in 20ml EtOH and 6.52g (39.9mmol) potassium ethyl xanthogenate are added. This mixture is stirred for 6h at reflux temperature. After cooling to room temperature, the reaction mixture is concentrated *in vacuo* and 50ml water are added. With the addition of acetic acid, a pH of 5 is adjusted. The product starts to crystallize and is filtered off, washed 2x with water and dried to afford the title compound.

d) 2-Amino-6-bromo-phenol:

A solution of 5.3g (22.7mmol) 2-bromo-6-nitro-phenol in 100ml MeOH:THF = 1:1 is hydrogenated in the presence of 0.2g Ra-Ni (in EtOH, Degussa B113W). The reaction mixture is filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the crude title compound.

f) 4-Amino-2,N,N-trimethyl-benzamide:

A solution of 1.7g (8.16mmol) 2,N,N-trimethyl-4-nitro-benzamide in 45ml MeOH:THF = 1:1 is hydrogenated in the presence of 0.2g 10% Pd/C (Fluka 75990). The reaction mixture is

filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the crude title compound.

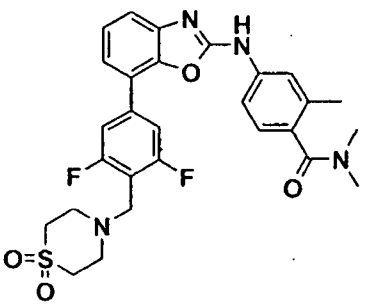
g) 2,N,N-Trimethyl-4-nitro-benzamide:

A solution of 2g (10.7mmol) 2-methyl-4-nitro-benzoic acid, 1.32ml (11.8mmol) N-methyl-morpholine, 2.36g (12mmol) EDC-HCl and 2.36g (12mmol) HOBt in 50ml dichloromethane is stirred at RT for 45 min, then dimethylamine solution (5.9ml, 33% in EtOH) is added and the reaction mixture is heated to 40°C and stirred at this temperature for 20h. Another 1.32ml (11.8mmol) N-methyl-morpholine, 2.36g (12mmol) EDC-HCl and 2.36g (12mmol) HOBt (hydroxyl-benzotriazole) are added and stirred for 45 min, the again dimethylamine solution (5.9ml, 33% in EtOH) is added and the reaction mixture is stirred at 40°C for 35h. After that the reaction mixture is cooled to RT and poured onto EtOAc/water. The organic layer is washed with sat. $NAHCO_3$ solution and with water, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, hexane : EtOAc = 1:1 => EtOAc) to afford the title compound as a yellowish oil.

h) 4-(2-Fluoro-4-trimethylstannanyl-benzyl)-morpholine:

A solution of 1g (3.65mmol) 4-(4-bromo-2-fluoro-benzyl)-morpholine and 0.95ml (4.56mmol) hexamethylditin in 15ml toluene is prepared and a stream of argon is bubbled through the mixture in order to exclude oxygen from the reaction mixture. Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0.221g, 0.185mmol) is added and the reaction mixture is stirred at 110°C for 5h. The reaction mixture is allowed to cool to RT and is filtered through a layer of Hyflo. The filtrate is concentrated in vacuo and further dried under high vacuum for 20h to afford the title compound as a yellowish oil.

Example 65: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



A solution of 0.1g (0.267mmol) 4-(7-bromo-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide, 0.114g (0.294mmol) 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyl]-thiomorpholine 1,1-dioxid and 174mg K_3PO_4 are dissolved in 5ml 1,2-dimethoxy-ethane, water (0.1ml) is added and a stream of argon is bubbled through the mixture in order to exclude oxygen from the reaction mixture. Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0.0095g, 0.0082mmol) is added and the reaction mixture is stirred at 100°C for 8h. After that the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc), followed by recrystallisation diethylether/methanol to afford the title compound as white crystals. R_t = 2.13 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 555 $(M+1)^+$.

Preparation of starting materials:

a) 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyl]-thiomorpholine 1,1-dioxide:

A solution (degassed with argon) of 1.02g (3.0mmol) 4-(4-bromo-2,6-difluoro-benzyl)-thiomorpholine 1,1-dioxide in 4ml dimethylacetamide is added to a solution (degassed with argon) of 0.855g (3.3mmol) bis-(pinacolato)-diboron and 0.594g (6.0mmol) dried KOAc in 4ml dimethylacetamide. After that 0.076g (0.092mmol) $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 is added. The reaction mixture is heated to 80°C and stirred at this temperature for 4h. Then the reaction mixture is cooled to room temperature and poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the title compound as a dark brown oil.

Note: in some cases, (partial) hydrolysis to the free boronic acid derivative occurs, however, this is no problem as the free boronic acid (or a mixture of free boronic acid with the tetramethyl[1,3,2]dioxaborolane derivative work equally well in the Suzuki coupling reaction.

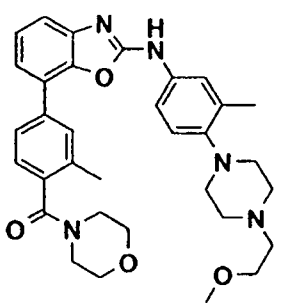
b) 4-(4-Bromo-2,6-difluoro-benzyl)-thiomorpholine 1,1-dioxide:

A solution of 3.8g (11.3mmol) 5-bromo-2-bromomethyl-1,3-difluoro-benzene, 1.83g (13.6mmol) thiomorpholine dioxide and 1.88ml (13.6mmol) triethylamine in 40ml dichloromethane is stirred at room temperature for 20h. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is taken up in diethylether, vigorously stirred, and the title compound is obtained after filtration as a white crystalline solid.

c) 5-Bromo-2-bromomethyl-1,3-difluoro-benzene:

To a cooled (0°C) solution of 4g (17.6mmol) 4-bromo-2,6-difluorobenzyl alcohol in 50ml THF, 7g (26.4mmol) triphenylphosphine and 8.83g (26.4mmol) carbon tetrabromide are added with stirring. Stirring is continued for 10min at 0°C and for 1h at room temperature. After that the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, hexane) to afford the title compound as yellowish oil.

Example 66: [4-(2-{4-[4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenylamino}-benzooxazol-7-yl)-2-methyl-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone:



The title compound is prepared from (7-bromo-benzooxazol-2-yl)-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amine and [2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone using methodology described in the preparation of example 65. The title compound is obtained as an off-white foam. R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 570 $(M+1)^+$.

Preparation of starting materials:

a) (7-Bromo-benzooxazol-2-yl)-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amine:

The title compound is prepared from 4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenylamine and 7-bromo-2-methylsulfanyl-benzooxazole using methodology described in the preparation of example 64.

b) 4-[4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenylamine:

A solution of 0.85g (3.04mmol) 1-(2-methoxy-ethyl)-4-(2-methyl-4-nitro-phenyl)-piperazine in 20ml MeOH:THF = 1:1 is hydrogenated in the presence of 0.2g 10% Pd/C (Engelhard 4505). The reaction mixture is filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the title compound as an oil.

c) 1-(2-Methoxy-ethyl)-4-(2-methyl-4-nitro-phenyl)-piperazine:

A solution of 0.95g (6.06mmol) 2-fluoro-5-nitrotoluene and 0.99g (6.67mmol) 1-(2-methoxyethyl)piperazine in 10ml dimethylacetamide is stirred at 120°C for 20h. After that the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, EtOAc) to afford the title compound as an oil.

d) (4-Bromo-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone

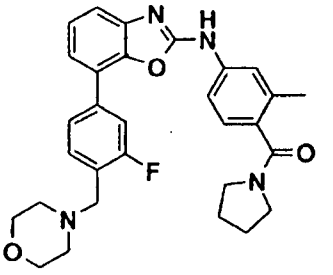
A solution of 10.6 ml (47mmol) oxalyl chloride in 30 ml dichloromethane is added dropwise to a iced-cooled solution of 5.21g (23.5mmol) 4-bromo-2-methyl-benzoic acid and 0.0087ml DMF in 100 ml CH_2Cl_2. After complete addition, the cooling bath is removed and stirring maintained for 2h at RT. The solvent is evaporated to dryness and the residue is dried in vacuo and dissolved in 100ml dichloromethane and 8.21ml N-ethyl-diisopropylamine is added. To this solution 2.5ml (28mmol) morpholine is added slowly. Stirring is continued for 0.5h, then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the title compound which is used in the next step without further purification.

e) [2-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone:

A solution (degassed with argon) of 3.0g (10.6mmol) (4-bromo-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone in 15ml dimethylacetamide is added to a solution (degassed with argon) of 3.01g (11.6mmol) bis-(pinacolato)-diboron and 2.09g (21.1mmol) dried KOAc in 15ml dimethylacetamide. After that 0.261g (0.317mmol) $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 is added. The reaction mixture is heated to 80°C and stirred at this temperature for 4h. After that the reaction mixture is cooled to room temperature and poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo and further dried under high vavuum to afford the title compound as a dark brown oil.

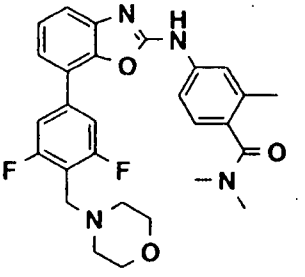
Using the reaction conditions described for the preparation of the previously listed examples, especially as described in examples 64, 65 and 66, the following examples can be prepared. The starting materials are either commercially available or can be prepared from commercially available reagents using synthetic methodology as described in "preparation of starting materials" of examples 64, 65 and 66:

Example 67: {4-[7-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone:



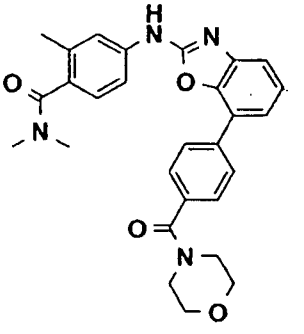
R_t = 1.96 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 515 $(M+1)^+$.

Example 68: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide:



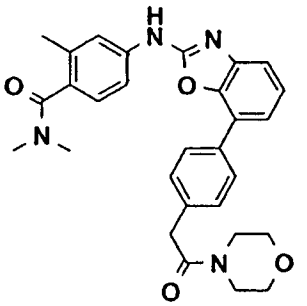
R_t = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 507 $(M+1)^+$.

Example 69: 2,N,N-Trimethyl-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide:



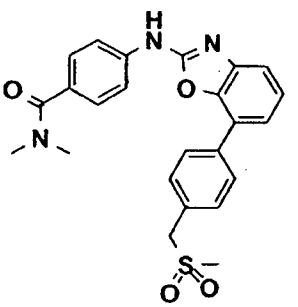
R_t = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 485 $(M+1)^+$.

Example 70: 2,N,N-Trimethyl-4-{7-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide:



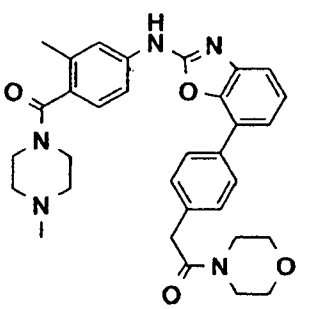
R_t = 1.896 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 499 $(M+1)^+$.

Example 71: 4-[7-(4-Methanesulfonylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N,N-dimethyl-benzamide:



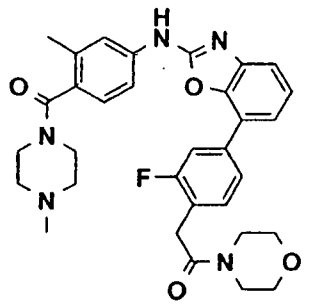
R_t = 1.89 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 450 $(M+1)^+$.

Example 72: 2-(4-{2-[3-Methyl-4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-ethanone:



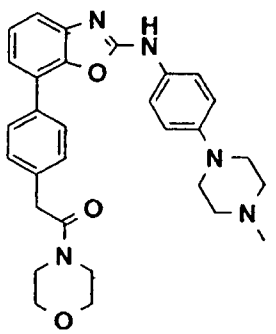
R_t = 1.855 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 554 $(M+1)^+$.

Example 73: 2-(2-Fluoro-4-{2-[3-methyl-4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-ethanone:



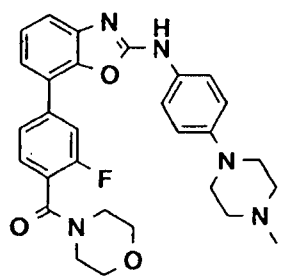
R_t = 1.697 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 572 $(M+1)^+$.

Example 74: 2-(4-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-ethanone:



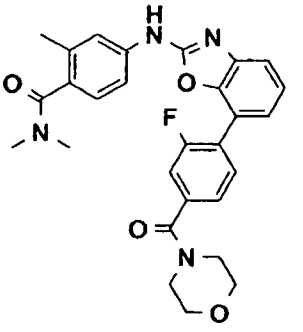
R_t = 1.65 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 512 $(M+1)^+$.

Example 75: (2-Fluoro-4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



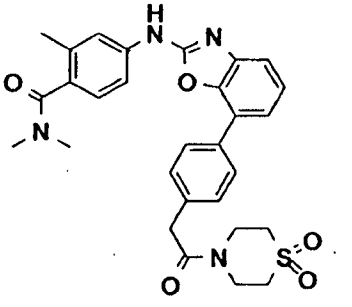
R_t = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 516 $(M+1)^+$.

Example 76: 4-{7-[2-Fluoro-4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



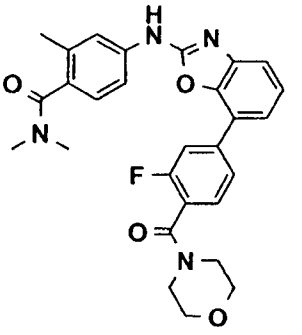
R_t = 1.892 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 503 $(M+1)^+$.

Example 77: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-2-oxo-ethyl]-phenyl}-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide:



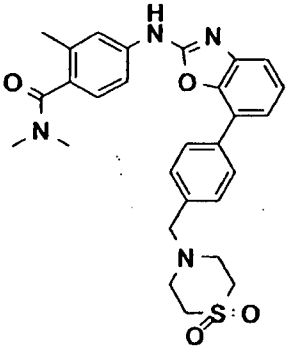
R_t = 1.88 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 547 $(M+1)^+$.

Example 78: 4-{7-[3-Fluoro-4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



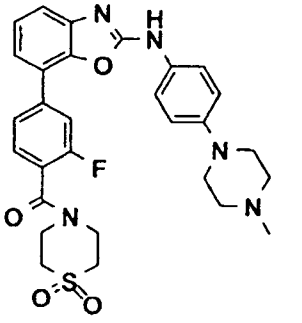
R_t = 1.935 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 503 $(M+1)^+$.

Example 79: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



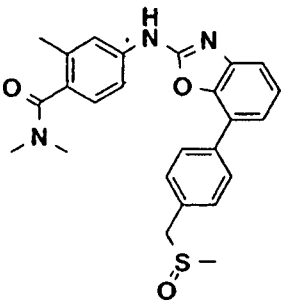
R_t = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 519 $(M+1)^+$.

Example 80: (1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-(2-fluoro-4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-methanone:



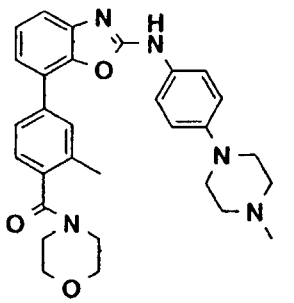
R_t = 1.64 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 564 $(M+1)^+$.

Example 81: 4-[7-(4-Methanesulfinylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide:



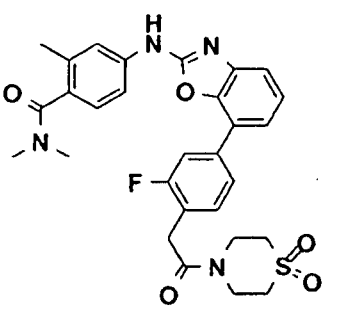
R_t = 1.79 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 448 $(M+1)^+$.

Example 82: (2-Methyl-4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



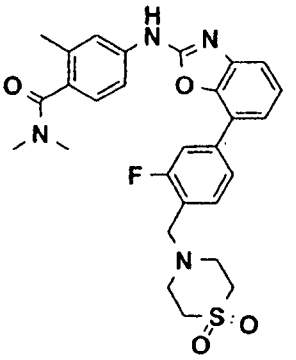
R_t = 1.88 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 512 $(M+1)^+$.

Example 83: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-fluoro-phenyl}-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide:



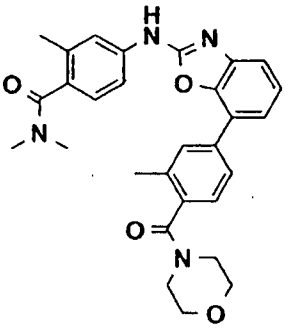
R_t = 1.924 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 565 $(M+1)^+$.

Example 84: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3-fluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



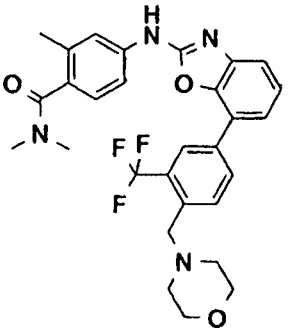
R_t = 1.786 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 537 $(M+1)^+$.

Example 85: 2,N,N-Trimethyl-4-{7-[3-methyl-4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide:



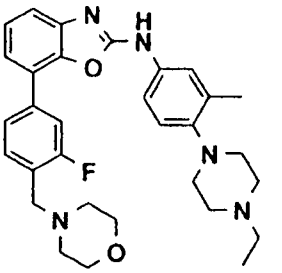
R_t = 1.914 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 499 $(M+1)^+$.

Example 86: 2,N,N-Trimethyl-4-[7-(4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide:



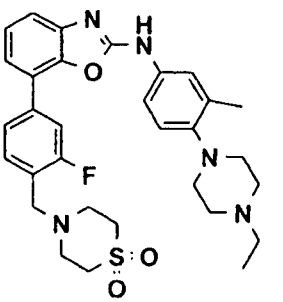
R_t = 1.75 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 539 $(M+1)^+$.

Example 87: [4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



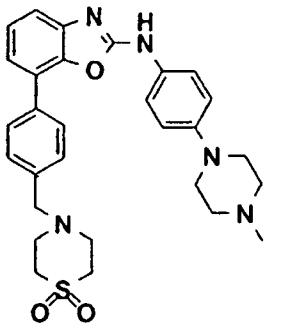
R_t = 1.57 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 530 $(M+1)^+$.

Example 88: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3-fluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine:



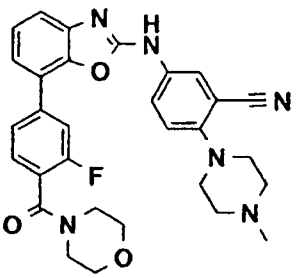
R_t = 1.64 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 578 $(M+1)^+$.

Example 89: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine:



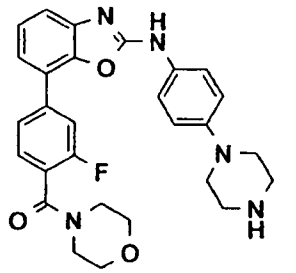
R_t = 1.52 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 532 $(M+1)^+$.

Example 90: 5-{7-[3-Fluoro-4-(morpholine-4-caronyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzonitrile:



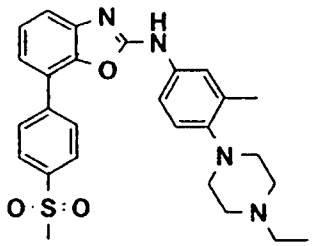
R_t = 1.76 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 1.76 $(M+1)^+$.

Example 91: {2-Fluoro-4-[2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone:



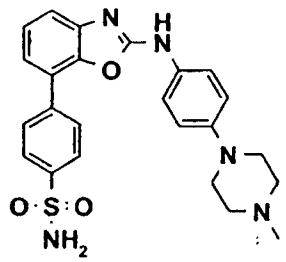
R_t = 1.89 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 502 $(M+1)^+$.

Example 92: [4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



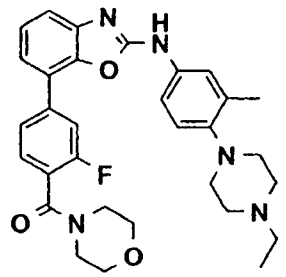
R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 491 $(M+1)^+$.

Example 93: 4-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-benzenesulfonamide:



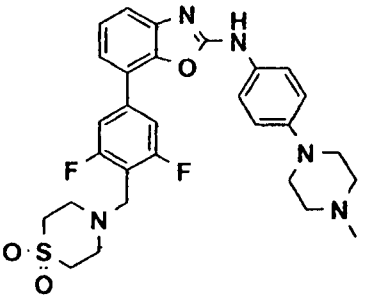
R_t = 1.81 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 464 $(M+1)^+$.

Example 94: (4-{2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



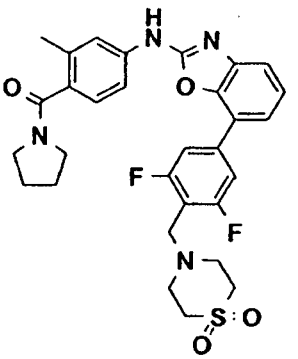
R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 544 $(M+1)^+$.

Example 95: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine:



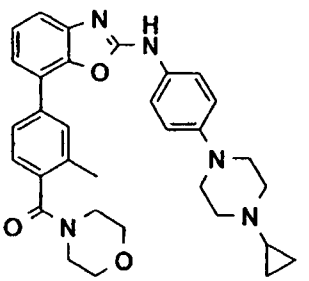
R_t = 1.50 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 568 $(M+1)^+$.

Example 96: (4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone:



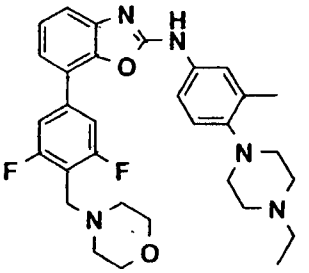
R_t = 2.20 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 581 $(M+1)^+$.

Example 97: (4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



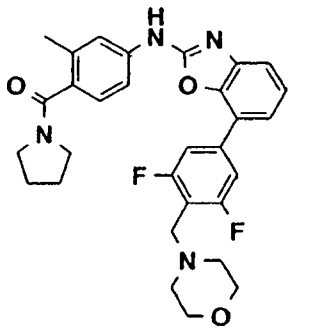
R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 538 $(M+1)^+$.

Example 98: [7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine:



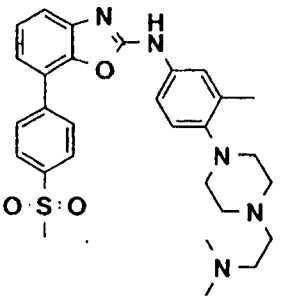
R_t = 1.58 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 548 $(M+1)^+$.

Example 99: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone:



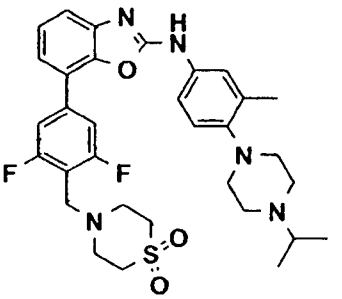
R_t = 1.96 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 533 $(M+1)^+$.

Example 100: {4-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



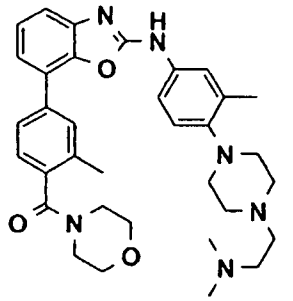
R_t = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 534 $(M+1)^+$.

Example 101: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine:



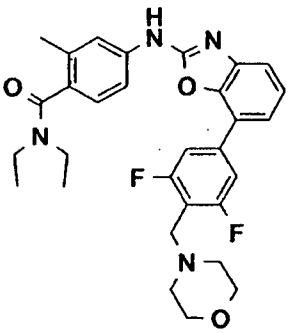
R_t = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 610 $(M+1)^+$.

Example 102: [4-(2-{4-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenylamino}-benzooxazol-7-yl)-2-methyl-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone:



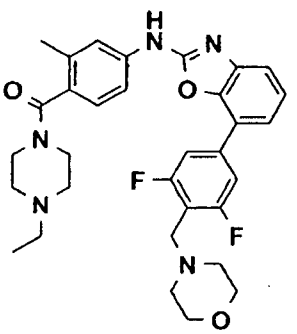
R_t = 1.86 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 583 $(M+1)^+$.

Example 103: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N,N-diethyl-2-methyl-benzamide:



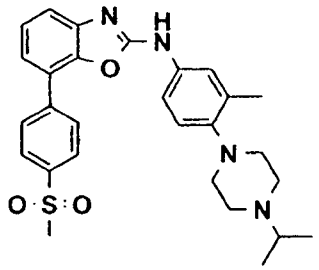
R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 535 $(M+1)^+$.

Example 104: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-methanone:



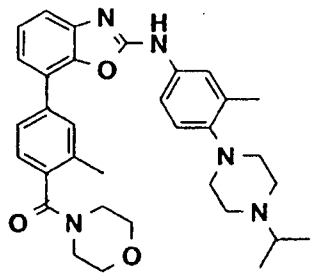
R_t = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 576 $(M+1)^+$.

Example 105: [4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



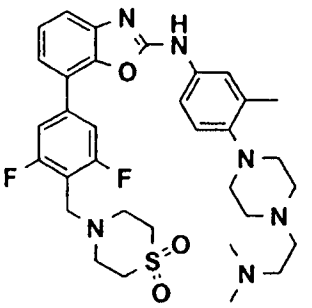
R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 505 $(M+1)^+$.

Example 106: (4-{2-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



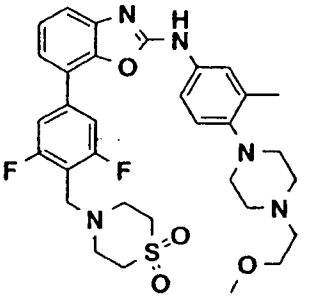
R_t = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 554 $(M+1)^+$.

Example 107: {4-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-amine:



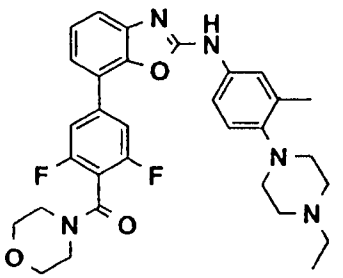
R_t = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 639 $(M+1)^+$.

Example 108: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amine:



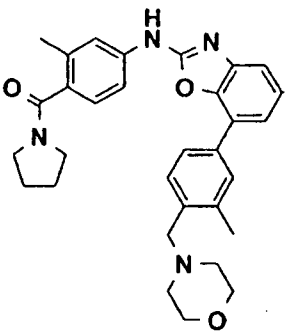
R_t = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 626 $(M+1)^+$.

Example 109: (4-{2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2,6-difluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



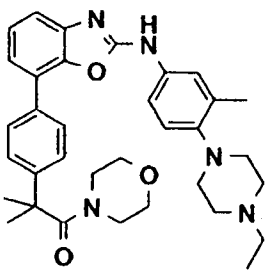
R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 562 $(M+1)^+$.

Example 110: {2-Methyl-4-[7-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone:



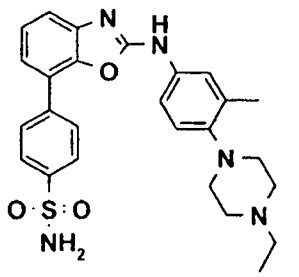
R_t = 1.98 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 511 $(M+1)^+$.

Example 111: 2-(4-{2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-2-methyl-1-morpholin-4-yl-propan-1-one:



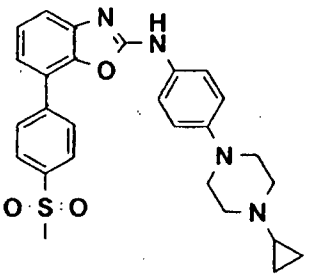
R_t = 2.08 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 568 $(M+1)^+$.

Example 112: 4-{2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-benzenesulfonamide:



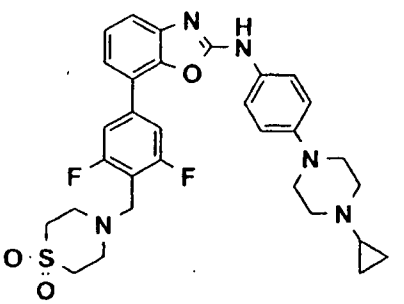
R_t = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 492 $(M+1)^+$.

Example 113: [4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



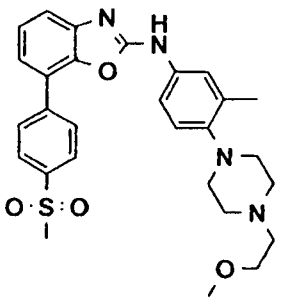
R_t = 1.95 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 489 $(M+1)^+$.

Example 114: [4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-amine:



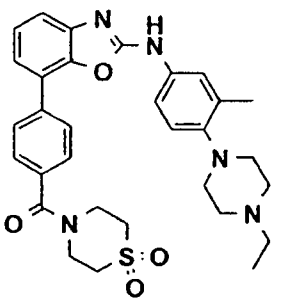
R_t = 1.95 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 594 $(M+1)^+$.

Example 115: [7-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amine:



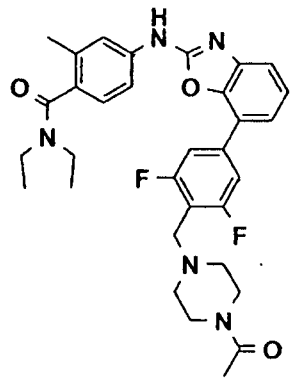
R_t = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 521 $(M+1)^+$.

Example 116: (1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-(4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-methanone:



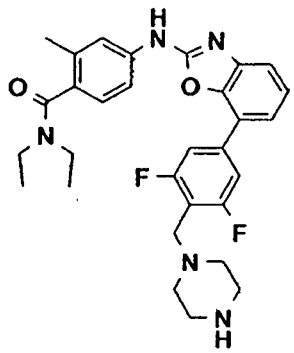
R_t = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 574 $(M+1)^+$.

Example 117: 4-{7-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-N,N-diethyl-2-methyl-benzamide:



R_t = 2.014 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 576 $(M+1)^+$.

Example 118: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N,N-diethyl-2-methyl-benzamide:



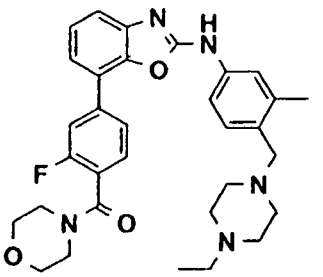
R_t = 1.96 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 534 $(M+1)^+$.

Example 118 is prepared from 4-{4-[2-(4-diethylcarbamoyl-3-methyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-2,6-difluoro-benzyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as follows:

A mixture of 0.146g (0.224mmol) 4-{4-[2-(4-diethylcarbamoyl-3-methyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-2,6-difluoro-benzyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 2ml trifluoroacetic acid and 10ml dichloromethane is stirred at room temperature for 2h. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and

the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, 100% EtOAc => EtOAc : MeOH = 1:1 + 1% triethylamine) to afford 0.04g of the title compound as a white solid.

Example 119: (4-{2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



R_t = 1.85 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 558 $(M+1)^+$.

The 1-ethyl-4-(2-methyl-4-nitro-benzyl)-piperazine used for the preparation of Example 119 is prepared as follows:

a) (2-Methyl-4-nitro-phenyl)-methanol:

To a solution of 5.08g (27.2mmol) 2-methyl-4-nitrobenzoic acid in 50ml dry THF, 41ml (41mmol) borane-THF complex (1M solution in THF) is added drop-wise at 0°C. After completion of the borane addition, the reaction mixture is stirred at room temperature for 20h. After that a K_2CO_3 solution (1.33g in 49ml water) is slowly added under stirring. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is taken up in diethylether, vigorously stirred, and the title compound is obtained after filtration as a yellow crystalline solid.

b) 1-Bromomethyl-2-methyl-4-nitro-benzene:

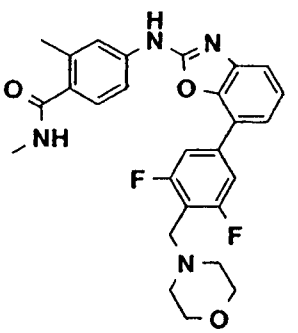
To a solution of 4.55g (27.2mmol) (2-methyl-4-nitro-phenyl)-methanol 10.8g (40.8mmol) triphenylphosphine and 13.7g (40.8mmol) carbon tetrabromide is added at 0°C. The reaction

mixture is stirred at room temperature for 1h. After that the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated in vacue. The residue is purified by chromatography (silicagel, 100% hexane => 100% EtOAc) to afford the title compound as an oil.

c) 1-Ethyl-4-(2-methyl-4-nitro-benzyl)-piperazine:

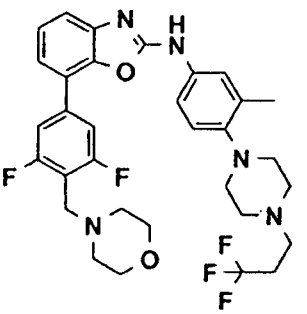
A solution of 1g (3.78mmol) 1-bromomethyl-2-methyl-4-nitro-benzene, 0.539ml (4.16mmol) 1-ethylpiperazine and 0.63ml (4.54mmol) triethylamine in 15ml dichloromethane is stirred at room temperature for 0.5h. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography (silicagel, 100% EtOAc => EtOAc : MeOH = 7:3) to afford the title compound as a solid.

Example 120: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N-dimethyl-benzamide:



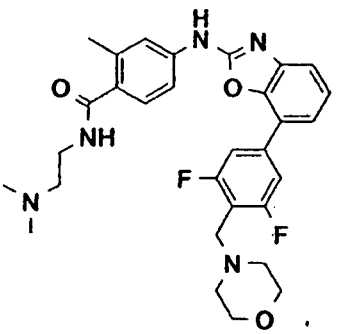
R_t = 1.83 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 493 $(M+1)^+$.

Example 121: [7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-{3-methyl-4-[4-(3,3,3-trifluoro-propyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amine:



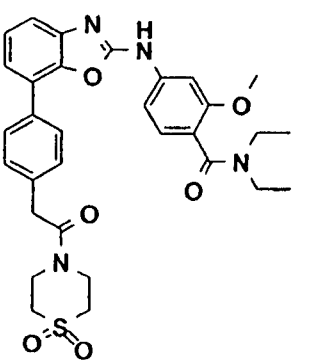
R_t = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 616 $(M+1)^+$.

Example 122: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-methyl-benzamide:



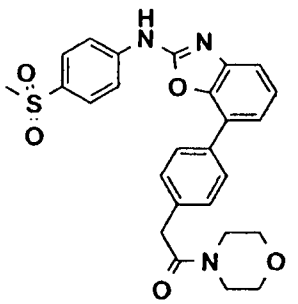
R_t = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 550 $(M+1)^+$.

Example 123: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-2-oxo-ethyl]-phenyl}-benzooxazol-2-ylamino)-N,N-diethyl-2-methoxy-benzamide:



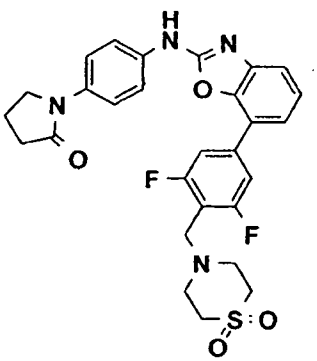
R_t = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 591 $(M+1)^+$.

Example 124: 2-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-1-morpholin-4-yl-ethanone:



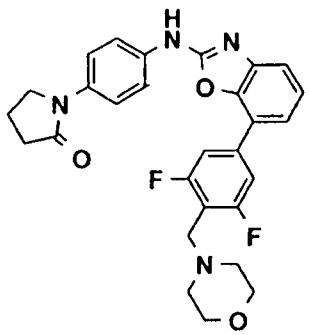
R_t = 1.97 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 492 $(M+1)^+$.

Example 125: 1-(4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-phenyl)-pyrrolidin-2-one:



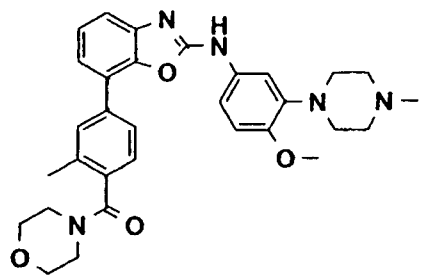
R_t = 2.144 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 553 $(M+1)^+$.

Example 126: 1-{4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-phenyl}-pyrrolidin-2-one:



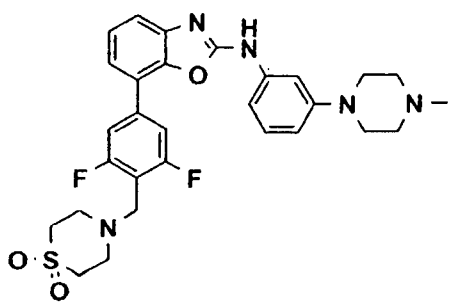
R_t = 1.93 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 505 $(M+1)^+$.

Example 127: (4-{2-[4-Methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



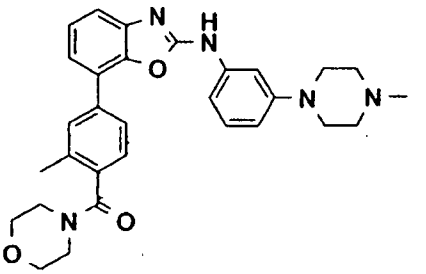
R_t = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 542 $(M+1)^+$.

Example 128: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine:



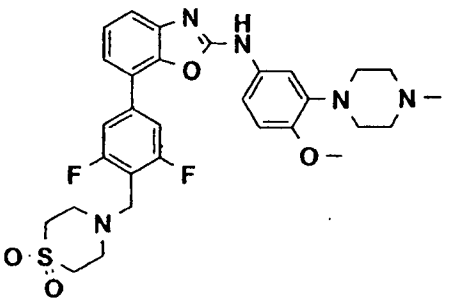
R_t = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 568 $(M+1)^+$.

Example 129: (2-Methyl-4-{2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



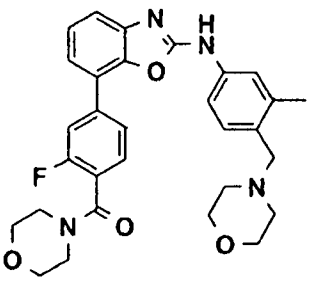
R_t = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 512 $(M+1)^+$.

Example 130: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine:



R_t = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 598 $(M+1)^+$.

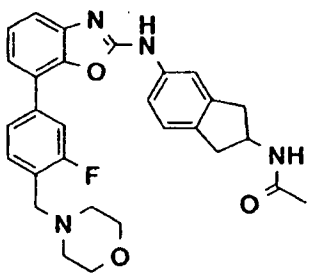
Example 131: {2-Fluoro-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone:



R_t = 1.95 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 531 $(M+1)^+$.

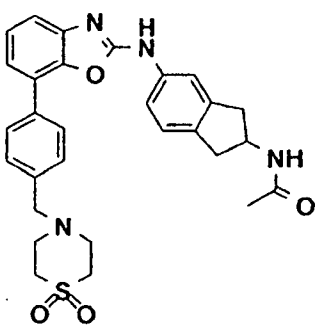
The 4-(2-methyl-4-nitro-benzyl)-morpholine used in the preparation of example 131 is prepared as described in example 119 by using morpholine instead of 1-ethyl-piperazine.

Example 132: N-{5-[7-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-indan-2-yl}-acetamide:



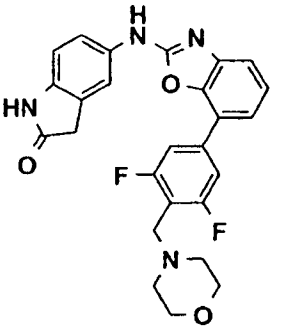
R_t = 1.64 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 501 $(M+1)^+$.

Example 133: N-(5-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-indan-2-yl)-acetamide:



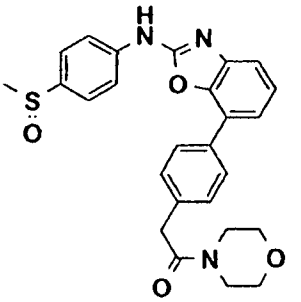
R_t = 1.67 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 530 $(M+1)^+$.

Example 134: 5-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one:



R_t = 1.78 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 477 $(M+1)^+$.

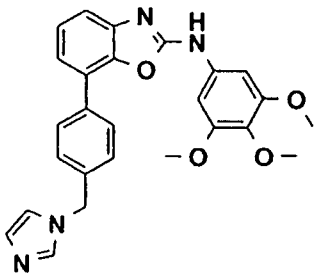
Example 135: 2-{4-[2-(4-Methanesulfinyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-1-morpholin-4-yl-ethanone:



R_t = 1.82 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 476 $(M+1)^+$.

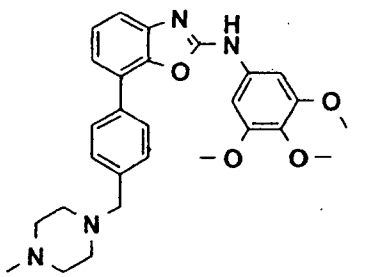
4-Methanesulfinyl-phenylamine that is needed for the preparation of example 135 can be prepared as described by C. Almansa et al. in Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(16), 3463-3475.

Example 136: [7-(4-Imidazol-1-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



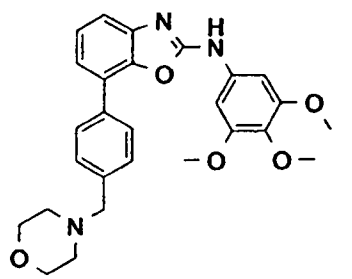
R_t = 1.93 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 457 $(M+1)^+$.

Example 137: {7-[4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



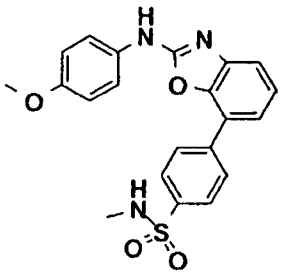
R_t = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 489 $(M+1)^+$.

Example 138: [7-(4-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:



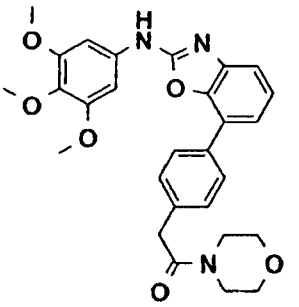
R_t = 1.904 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 476 $(M+1)^+$.

Example 139: 4-[2-(4-Methoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-N-methyl-benzenesulfonamide:



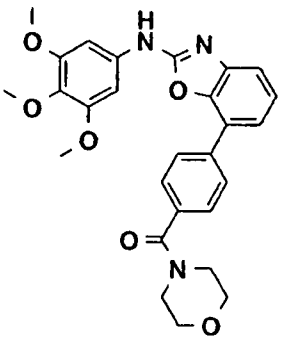
R_t = 2.28 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 410 $(M+1)^+$.

Example 140: 1-Morpholin-4-yl-2-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-ethanone:



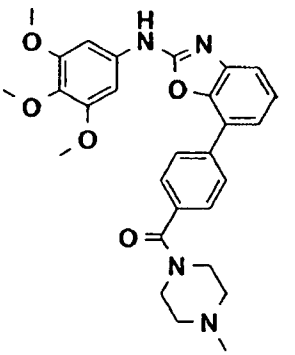
R_t = 2.186 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 504 $(M+1)^+$.

Example 141: Morpholin-4-yl-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanone:



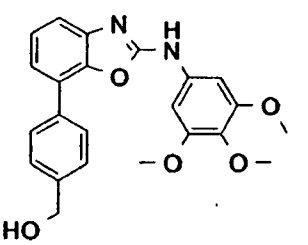
R_t = 2.176 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 490 $(M+1)^+$.

Example 142: (4-Methyl-piperazin-1-yl)-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanone:



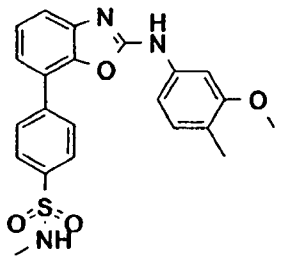
R_t = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 503 $(M+1)^+$.

Example 143: {4-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanol:



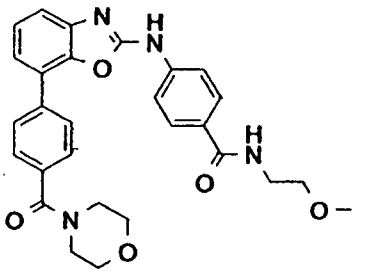
R_t = 2.16 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 407 $(M+1)^+$.

Example 144: 4-[2-(3-Methoxy-4-methyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-N-methyl-benzenesulfonamide:



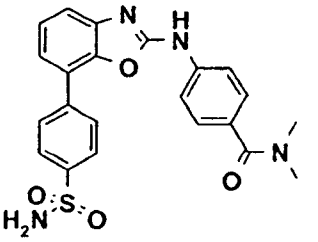
R_t = 2.44 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 424 $(M+1)^+$.

Example 145: N-(2-Methoxy-ethyl)-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide:



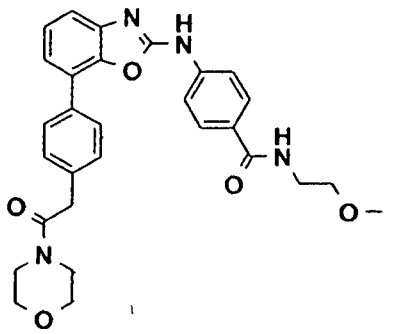
R_t = 2.035 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 501 $(M+1)^+$.

Example 146: N,N-Dimethyl-4-[7-(4-sulfamoyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide:



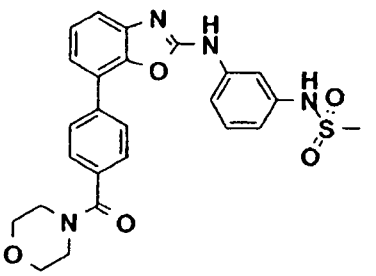
R_t = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 437 $(M+1)^+$.

Example 147: N-(2-Methoxy-ethyl)-4-{7-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide:



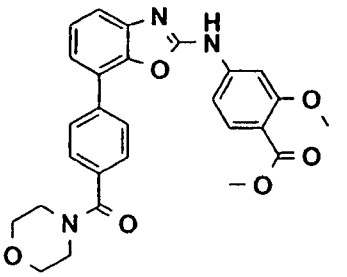
R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 515 $(M+1)^+$.

Example 148: N-(3-{7-[4-(Morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-phenyl)-methanesulfonamide:



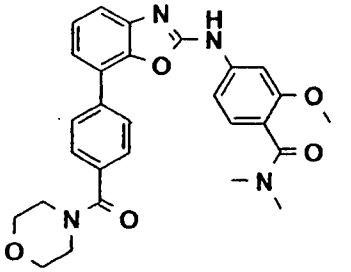
R_t = 2.07 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 493 $(M+1)^+$.

Example 149: 2-Methoxy-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzoic acid methyl ester:



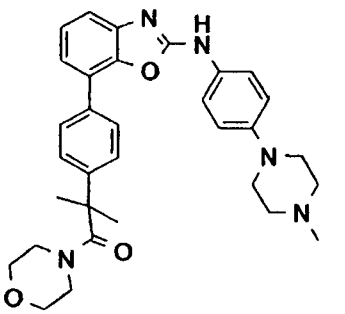
R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 488 $(M+1)^+$.

Example 150: 2-Methoxy-N,N-dimethyl-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide:



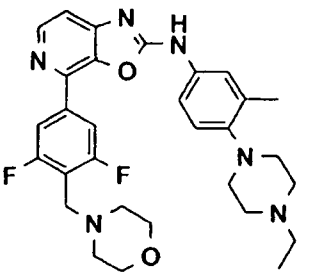
R_t = 1.87 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 501 $(M+1)^+$.

Example 151: 2-Methyl-2-(4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-propan-1-one:



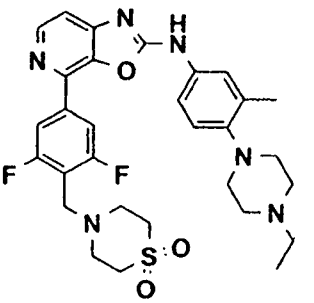
R_t = 2.06 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 540 $(M+1)^+$.

Example 152: [4-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine:



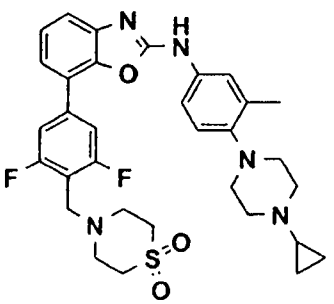
R_t = 1.58 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 549 $(M+1)^+$.

Example 153: {4-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine:



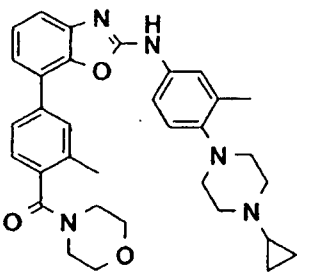
R_t = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 597 $(M+1)^+$.

Example 154: [4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-amine:



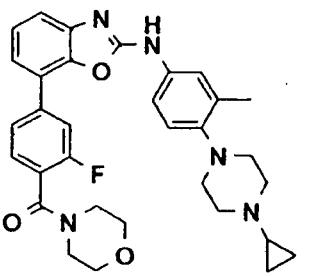
R_t = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 608 $(M+1)^+$.

Example 155: (4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



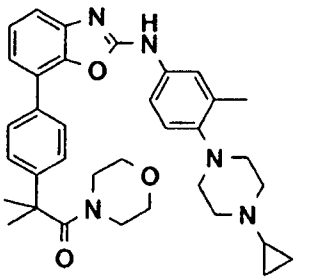
R_t = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 552 $(M+1)^+$.

Example 156: (4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone:



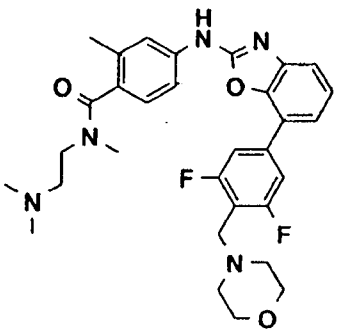
R_t = 2.01 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 556 $(M+1)^+$.

Example 157: 2-(4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-2-methyl-1-morpholin-4-yl-propan-1-one:



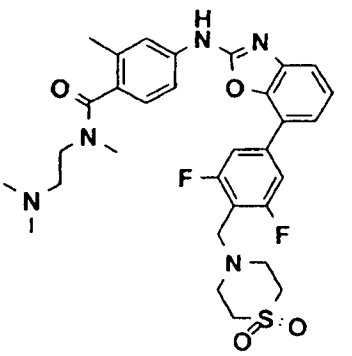
R_t = 2.11 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 580 $(M+1)^+$.

Example 158: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2,N-dimethyl-benzamide:



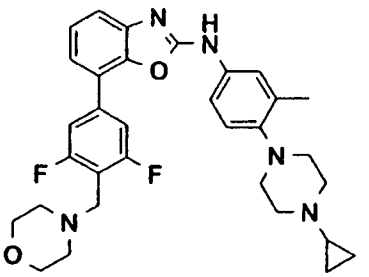
R_t = 1.72 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 564 $(M+1)^+$.

Example 159: N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N-dimethyl-benzamide:



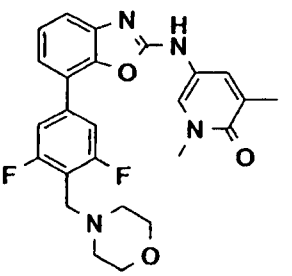
R_t = 1.91 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 612 $(M+1)^+$.

Example 160: [4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



R_t = 1.82 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 560 $(M+1)^+$.

Example 161: 5-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-1,3-dimethyl-1H-pyridin-2-one:



R_t = 1.72 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 467 $(M+1)^+$.

The 5-amino-1,3-dimethyl-1H-pyridin-2-one needed for the preparation of the title compound is as follows:

a) 5-Amino-1,3-dimethyl-1H-pyridin-2-one:

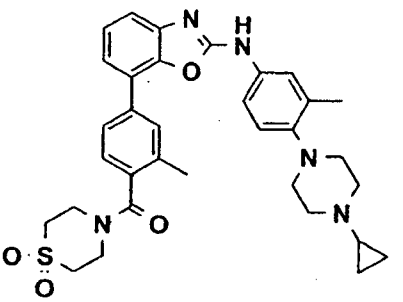
A solution of 1.0g (5.77mmol) 1,3-dimethyl-5-nitro-1H-pyridin-2-one in 40ml MeOH:THF = 1:1 is hydrogenated in the presence of 0.18g 10% Pd/C (Engelhard 4505). The reaction

mixture is filtered (2 glass fiber filters used) and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the crude title compound as an oil.

b) 1,3-Dimethyl-5-nitro-1H-pyridin-2-one:

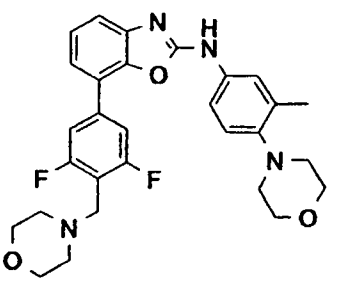
A mixture of 1g (6.49mmol) 1-hydroxy-3-methyl-5-nitropyridine, 0.197g (7.8mmol) NaH and 0.61ml (9.73mmol) MeI in 20ml DMF is stirred at room temperature for 20h. Then the reaction mixture is poured on water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo to afford the title compound as off-white crystals.

Example 162: (4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-methanone:



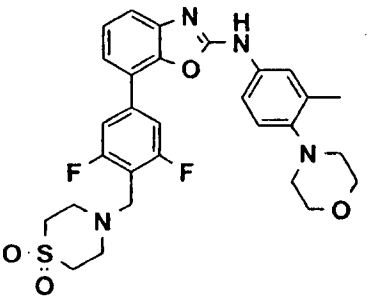
R_t = 2.03 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 600 $(M+1)^+$.

Example 163: [7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine:



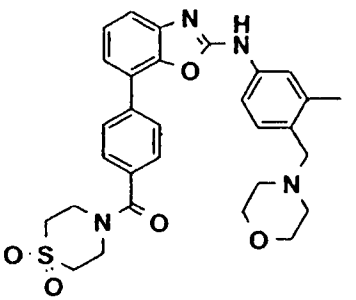
R_t = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 521 $(M+1)^+$.

Example 164: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine:



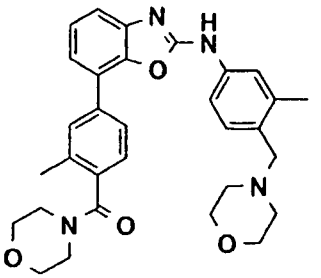
R_t = 2.02 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 569 $(M+1)^+$.

Example 165: (1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-{4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanone:



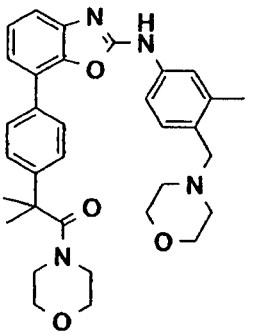
R_t = 1.89 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 561 $(M+1)^+$.

Example 166: {2-Methyl-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone:



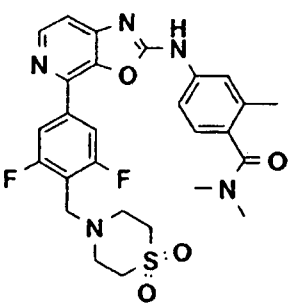
R_t = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 527 $(M+1)^+$.

Example 167: 2-Methyl-2-{4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-1-morpholin-4-yl-propan-1-one:



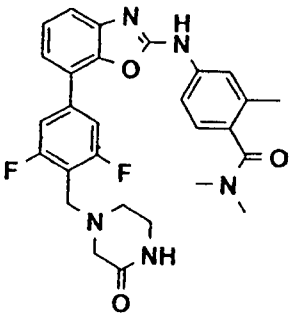
R_t = 2.06 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 555 $(M+1)^+$.

Example 168: 4-{4-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:

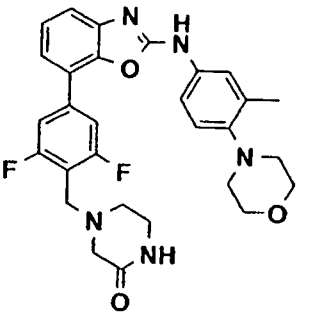


R_t = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, detection 210-250nM, 5% to 100% CH_3CN in H_2O in 2min + 0.05% TFA, flow rate 1.0ml/min); MS: 556 $(M+1)^+$.

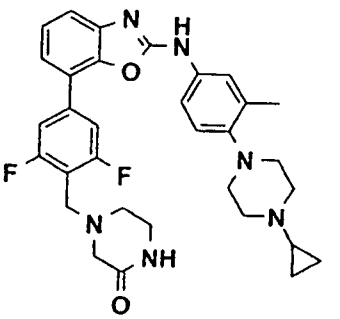
Example 169: 4-{7-[3,5-Difluoro-4-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



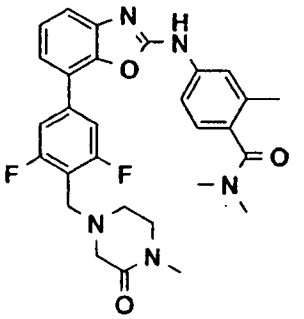
Example 170: 4-{2,6-Difluoro-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-piperazin-2-one:



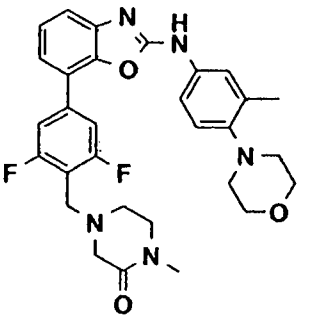
Example 171: 4-(4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2,6-difluoro-benzyl)-piperazin-2-one:



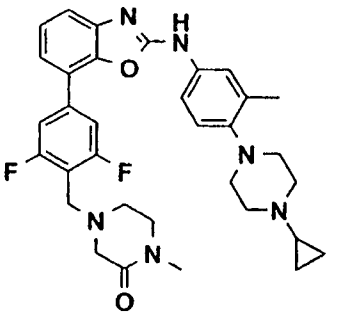
Example 172: 4-{7-[3,5-Difluoro-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide:



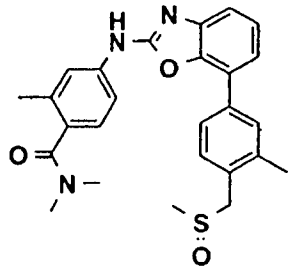
Example 173: 4-{2,6-Difluoro-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-1-methyl-piperazin-2-one:



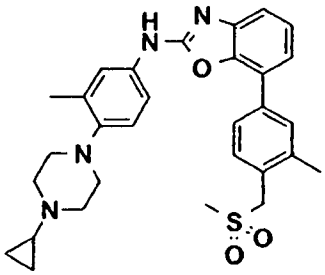
Example 174: 4-(4-{2-[4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2,6-difluoro-benzyl)-1-methyl-piperazin-2-one:



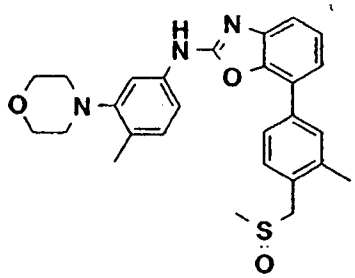
Example 175: 4-[7-(4-Methanesulfinylmethyl-3-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide:



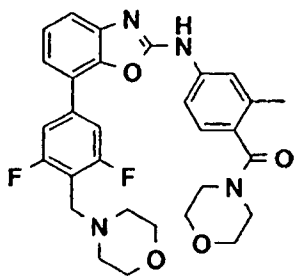
Example 176: [4-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(4-methanesulfonylmethyl-3-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine:



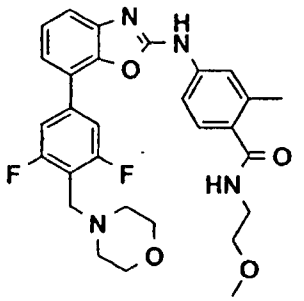
Example 177: [7-(4-Methanesulfinylmethyl-3-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-methyl-3-morpholin-4-yl-phenyl)-amine:



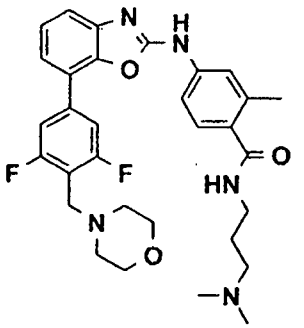
Example 178: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone:



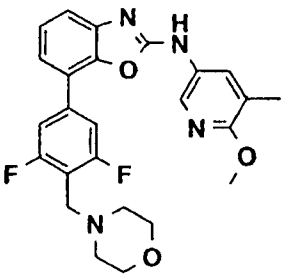
Example 179: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-benzamide:



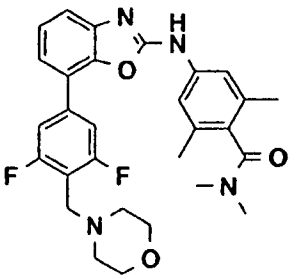
Example 180: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(3-dimethylamino-propyl)-2-methyl-benzamide:



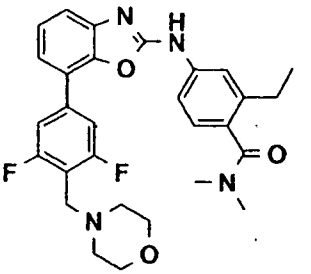
Example 181: [7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-amine:



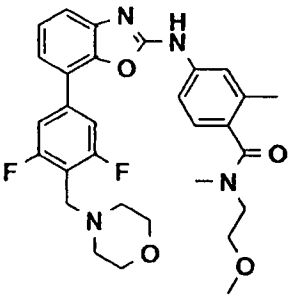
Example 182: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,6,N,N-tetramethyl-benzamide:



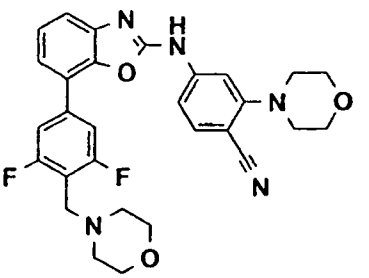
Example 183: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-ethyl-N,N-dimethyl-benzamide:



Example 184: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-methoxy-ethyl)-2,N-dimethyl-benzamide:



Example 185: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-morpholin-4-yl-benzonitrile:



Example 186: Soft capsules

5000 soft gelatin capsules, each comprising as active ingredient 0.05 g of one of the compounds of formula I mentioned in the preceding Examples, are prepared as follows:

Composition	
Active ingredient	250 g
Lauroglycol	2 litres

Preparation process: The pulverized active ingredient is suspended in Lauroglykol® (propylene glycol laurate, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) and ground in a wet pulverizer to produce a particle size of about 1 to 3 µm. 0.419 g portions of the mixture are then introduced into soft gelatin capsules using a capsule-filling machine.

Example 187: EPK JAK/TYK-kinase family profiling assays

The efficacy of the compounds of the invention as inhibitors of JAK/TYK kinase activity can be demonstrated as follows:

All four kinases of the JAK/TYK-kinase family are used as purified recombinant GST-fusion proteins, containing the active kinase domains. GST-JAK1(866-1154), GST-JAK3(811-1124), and GST-TYK2(888-1187) are expressed and purified by affinity chromatography. GST-JAK2(808-1132) is purchased from Invitrogen (Carlsbad, USA, #4288).

The kinase assays are based on the Caliper mobility shift assay using the LabChip 3000 systems. This technology is similar to capillary electrophoresis and uses charge driven separation of substrate and product in a microfluidic chip.

All kinase reactions are performed in 384 well microtiter plates in a total reaction volume of 18 µl. The assay plates are prepared with 0.1 µl per well of test compound in the appropriate test concentration, as described under the section "preparation of compound dilutions". The reactions are started by combining 9 µl of substrate mix (consisting of peptide and ATP) with 9 µl of kinase dilution. The reactions are incubated for 60 minutes at

30°C and stopped by adding 70 µl of stop buffer (100 mM Hepes, 5% DMSO, 0.1% Coating reagent, 10 mM EDTA, 0.015% Brij 35).

Fluorescently labeled synthetic peptides are used as substrates in all reactions. A peptide derived from the sequence of IRS-1 (IRS-1 peptide, FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH_2 (SEQ ID NO: 1); see J. Biol. Chem. 268(33), 25146-51 (1993)) is used for JAK1 and TYK2 and a peptide named JAK3tide (FITC-GGEEEEYFELVKKKK-NH_2 (SEQ ID NO: 2); Upstate (Millipore), Temecula, California, USA)) for JAK2 and JAK3. Specific assay conditions are described in Table1:

GGEEEYFELVKKKK

Table1: Assay conditions of individual kinase assays

Kinase	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Buffer	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 12 mM MgCl2	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 9 mM MgCl2	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 1.5 mM $MgCl_2$	50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 9 mM MgCl2
DMSO	0.6 %	0.6 %	0.6 %	0.6 %
Kinase conc.	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
Substrate peptide conc.	5 µM	2 µM	2 µM	5 µM
ATP conc.	40 µM	20 µM	80 µM	30 µM

The terminated reactions are transferred to a Caliper LabChip 3000 reader (Caliper Life Siciences, Mountain View, California, USA) and the turnover of each reaction is measured by determining the substrate/product ratio.

Preparation of compound dilutions

Test compounds are dissolved in DMSO (10 mM) and transferred into 1.4mL flat bottom or V-shaped Matrix tubes carrying a unique 2D matrix chip by individual compound hubs. The numbers of these chips are distinctively linked to the individual compound identification numbers. The stock solutions are stored at –20°C if not used immediately. For the test

procedure the vials are defrosted and identified by a scanner whereby a working sheet is generated that guides the subsequent working steps.

Compound dilutions are made in 96 well plates. This format enabled the assay of maximally 40 individual test compounds at 8 concentrations (single points) including 4 reference compounds. The dilution protocol includes the production of pre-dilution plates, master plates and assay plates:

Pre-dilution plates: 96 polypropylene well plates are used as pre-dilution plates. A total of 4 pre-dilution plates are prepared including 10 test compounds each on the plate positions A1-A10, one standard compound at A11 and one DMSO control at A12. All dilution steps are done on a Hamilton STAR robot (Hamilton, Co.., Reno, NV, USA).

Master plates: 100µL of individual compound dilutions including standard compound and controls of the 4 "pre-dilution plates" are transferred into a 384 "master plate" including the following concentrations 1'820, 564, 182, 54.6, 18.2, 5.46, 1.82 and 0.546µM, respectively in 90 % of DMSO.

Assay plates: Identical assay plates are then prepared by pipetting 100 nL each of compound dilutions of the master plates into 384-well "assay plates". In the following the compounds are mixed with 9µL of assays components plus 9µL enzyme corresponding to a 1:181 dilution steps enabling the final concentration of 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 and 0.003µM, respectively. The preparation of the master plates are handled by the Matrix PlateMate Plus robot (Thermo Fisher Scientific, Handforth, Cheshire, United Kingdom) and replication of assay plates by the HummingBird robot (Genomic Solutions, Inc., Ann Arbor, Michigan, USA).

On the basis of these studies, a compound of the invention shows therapeutic efficacy especially against disorders dependent on protein kinase, especially proliferative diseases mediated by JAK/TYK kinase activity.

Exemplified compounds show JAK2 enzyme inhibitory activities with IC50-values of 0.1 to 1000 nM as shown in the following table:

Example	IC50 with Test in present Example (micromole/l)	IC50 with test in general description (named "alternative method to that given in the examples") (micromole/l) ("flash plate")
1		0.3366667
2		0.29625
3		0.5833333
4		0.099
5		0.15
6		0.1782
7		0.21
8		0.368
9		0.59
10		0.1316667
11		0.1474
12		0.67
13		0.174
14		0.61
15		0.57
16	0.035	0.093
17	0.012	0.04
18	0.01	0.01
19		0.17
20		1
21	0.019	0.016

22		0.14
23		0.19
24	0.019	0.079
25		0.14
26		0.052
27		0.2
28		0.31
29	0.066	0.25
30	0.021	0.041
31	0.0162333	0.0605
32		0.27
33		0.29
34		0.54
35		0.12
36		0.12
37		0.24
38	0.31	0.45
39		1.2
40		1.1
41		0.41
42		1.2
43		1.9
44		0.93
45		0.95

46		0.35
47		0.5933333
48		0.7
49		0.52
50		0.61
51		0.45
52		0.15
53		0.5566667
54		0.35
55		0.42
56	0.051	0.11
57	0.037	0.15
58	0.037	0.0415
59		0.041
60	0.17	0.16
61		0.087
62	0.016	0.23
63		
64	0.0042	
65	0.00825	
66	0.00645	
67	0.014	

68	0.019	
69	0.0079	
70	0.0062	
71	0.015	
72	0.017	
73	0.00515	
74	0.005	
75	0.0065	
76	0.013	
77	0.0033	
78	0.0045	
79	< 0.003	
80	0.0062	
81	0.017	
82	0.0048	
83	< 0.003	
84	< 0.003	
85	0.0093	
86	0.079	
87	0.0048	
88	< 0.003	

89	0.06	
90	0.0565	
91	0.064	
92	0.0101	
93	0.052	
94	0.0069	
95	0.00685	
96	0.00435	
97	0.0215	
98	0.0052	
99	0.0192	
100	0.0165	
101	0.0036	
102	0.00565	
103	0.014	
104	0.015	
105	0.02	
106	0.00615	

107	0.0043	
108	0.0103	
109	0.011	
110	0.088	
111	0.0165	
112	0.0175	
113	0.27	
114	0.01415	
115	0.039	
116	0.015	
117	0.0295	
118	0.043	
119	0.0195	
120	0.039	
121	0.21	
122	0.01115	
123	0.0054	
124	0.0052	
125	0.0705	

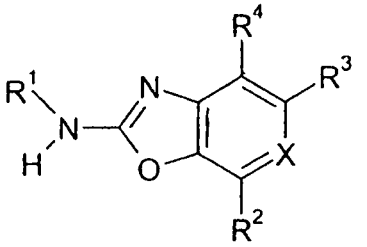
126	0.165	
127	0.03	
128	0.019	
129	0.045	
130	0.00655	
131	0.0195	
132	0.021	
133	0.014	
134	0.098	
135	0.018	
136	0.018	
137	0.16	
138	0.014	
139	0.12	0.4
140	0.0037	0.14
141	0.0081	0.22
142	0.0585	0.7
143	0.0165	
144	0.725	

145	0.055	
146	0.0195	
147	0.028	
148	0.05	
149	0.062	
150	0.025	
151	0.0275	
152	0.18	
153	0.026	
154	0.0033	
155	0.0135	
156	0.0205	
157	0.01175	
158	0.021	
159	0.0062	
160	0.018	
161	0.08	
162	0.0089	

163	0.01155	
164	0.00725	
165	0.011	
166	0.01115	
167	0.014	
168	0.13	

Claims:

1. A compound of the formula I,



(I)

wherein

X is N or CR^5, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;

R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl; and

R^2 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl which is bound via a ring carbon atom;

R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and

R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;

or salts thereof.

2. A compound of the formula I according to claim 1, where, if mentioned, unsubstituted or substituted aryl is an aromatic moiety with 6 to 14 ring carbon atoms, more preferably with 6 to 10 ring carbon atoms, such as phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted by one or more, preferably up to three, more preferably up to two substituents independently selected from the group consisting of unsubstituted or substituted heterocyclyl as described below, especially pyrrolidinyl, such as pyrrolidino, oxopyrrolidinyl, such as oxo-pyrrolidino, C_1-C_7-alkyl-pyrrolidinyl, 2,5-di-(C_1-C_7alkyl)pyrrolidinyl, such as 2,5-di-(C_1-C_7alkyl)-pyrrolidino, tetrahydrofuranyl, thiophenyl, C_1-C_7-alkylpyrazolidinyl, pyridinyl, C_1-C_7-alkyl-piperidinyl, piperidino, piperidino substituted by amino or N-mono- or N,N-di-[lower alkyl, phenyl, C_1-C_7-alkanoyl and/or phenyl-lower alkyl)-amino, unsubstituted or N-lower alkyl substituted piperidinyl bound via a ring carbon atom, piperazino, lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, S-oxo-thiomorpholino or S,S-dioxothiomorpholino; C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, phenyl, naphthyl, mono- to tri-

[C_1-C_7-alkyl, halo and/or cyano]-phenyl or mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl, halo and/or cyano]-naphthyl; C_3-C_8-cycloalkyl, mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl and/or hydroxy]-C_3-C_8-cycloalkyl; halo, hydroxy, lower alkoxy, lower-alkoxy-lower alkoxy, (lower-alkoxy)-lower alkoxy-lower alkoxy, halo-C_1-C_7-alkoxy, phenoxy, naphthyloxy, phenyl- or naphthyl-lower alkoxy; amino-C_1-C_7-alkoxy, lower-alkanoyloxy, benzoyloxy, naphthoyloxy, formyl (CHO), amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carboxy, lower alkoxy carbonyl, e.g.; phenyl- or naphthyl-lower alkoxycarbonyl, such as benzyloxycarbonyl; C_1-C_7-alkanoyl, such as acetyl, benzoyl, naphthoyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, such as N-mono- or N,N-di-substituted carbamoyl wherein the substitutents are selected from lower alkyl, (lower-alkoxy)-lower alkyl and hydroxy-lower alkyl; amidino, guanidino, ureido, mercapto, lower alkylthio, phenyl- or naphthylthio, phenyl- or naphthyl-lower alkylthio, lower alkyl-phenylthio, lower alkyl-naphthylthio, halogen-lower alkylmercapto, sulfo, lower alkanesulfonyl, phenyl- or naphthyl-sulfonyl, phenyl- or naphthyl-lower alkylsulfonyl, alkylphenylsulfonyl, halogen-lower alkylsulfonyl, such as trifluoromethanesulfonyl; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido-C_1-C_7-alkyl, especially azidomethyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro; where each phenyl or naphthyl (also in phenoxy or naphthoxy) mentioned above as substituent or part of a substituent of substituted alkyl (or also of substituted aryl, heterocyclyl etc. mentioned herein) is itself unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, preferably 1 or 2, substituents independently selected from halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, halo-lower alkyl, such as trifluoromethyl, hydroxy, lower alkoxy, azido, amino, N-mono- or N,N-di-(lower alkyl and/or C_1-C_7-alkanoyl)-amino, nitro, carboxy, lower-alkoxycarbonyl carbamoyl, cyano and/or sulfamoyl;

unsubstituted or substituted heterocyclyl is a heterocyclic radical that is unsaturated (= carrying the highest possible number of conjugated double bonds in the ring(s)), saturated or partially saturated and is preferably a monocyclic or in a broader aspect of the invention bicyclic or tricyclic ring; and has 3 to 24, more preferably 4 to 16, most preferably 4 to 10 and most preferably 6 ring atoms; wherein one or more, preferably one to four, especially one or two carbon ring atoms are replaced by a heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, the bonding ring preferably having 4 to 12, especially 5 to 7 ring atoms; which heterocyclic radical (heterocyclyl) is unsubstituted or substituted by one or more, especially 1 to 3, substituents independently selected from the group consisting of the substituents defined above for substituted alkyl; and where heterocyclyl is especially a

heterocyclyl radical selected from the group consisting of oxiranyl, azirinyl, aziridinyl, 1,2-oxathiolanyl, thienyl (= thiophenyl), furanyl, tetrahydrofuryl, pyranyl, thiopyranyl, thianthrenyl, isobenzofuranyl, benzofuranyl, chromenyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, thiazolyl, isothiazolyl, dithiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, (S-oxo or S,S-dioxo)-thiomorpholinyl, indolizinyl, azepanyl, diazepanyl, especially 1,4-diazepanyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, benzimidazolyl, cumaryl, indazolyl, triazolyl, tetrazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl, octahydroisoquinolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothiophenyl, dibenzothiophenyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, furazanyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, chromenyl, isochromanyl, chromanyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, each of these radicals being unsubstituted or substituted by one or more, preferably up to three, substituents selected from those mentioned above for substituted aryl,
and X, R^3 and R^4 are as defined in claim 1.
or a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof.

3. A compound of the formula I according to claim 1, wherein, if mentioned,

unsubstituted or substituted aryl is phenyl, naphthyl or indanyl that is unsubstituted or substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, (C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanoyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkanoyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, imidazol-1-yl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, morpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl,

thiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, S-oxo-thiomorpholinosulfonyl, S,S-dioxothiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro;

and unsubstituted or substituted heterocyclyl is preferably pyrrolyl, oxo-pyrrolyl, 2,3-dihydroindolyl, 2-oxo-2,3-dihydroindolyl or 1H-pyridinonyl, each of which is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from those just mentioned for substituted aryl,

or a salt thereof.

4. A compound of the formula I according to claim 1, wherein
X is CR^5 or N, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;
R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl, especially R^1 is phenyl, naphthyl, indanyl, pyridyl, oxo-1H-pyridyl, indolyl, dihydroindolyl or oxo-dihydroindolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-

piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro,

R^2 is phenyl, naphthyl, indanyl, pyridyl, oxo-1H-pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, indolyl, dihydroindolyl, oxo-dihydroindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzoimidazolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo-pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, piperidino-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkanoyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperidin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, morpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanoyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-oxo-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl, morpholino-C_1-C_7-alkyl, thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl, imidazol-1-yl-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-

alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, S-oxo-thiomorpholinosulfonyl, S,S-dioxothiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro,
preferably in the meta, (more preferably once) in the meta (preferably up to once) and the para or in the para position
R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and
R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound of the formula I according to claim 1, wherein
X is CR^5 or N, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;
R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl,
R^2 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzoimidazolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro,

R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and
R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound of the formula I according to claim 1, wherein
X is CR^5 or N, wherein R^5 is halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen;
R^1 is unsubstituted or substituted aryl or is unsubstituted or substituted heterocyclyl,
R^2 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl or *1H*-benzo-imidazolyl, each of which is bound via a ring carbon atom and is unsubstituted or substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro, preferably in the meta, the meta and para or the para position;
R^3 is cyano, hydroxyl, C_1-C_7-alkyl, amino, N-mono- or N,N-di-C_1-C_7-alkyl or preferably hydrogen; and
R^4 is hydroxyl, amino or preferably hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound of the formula I according to claim 1, wherein
X is CH or N;
R^1 is (especially 3,4,5-)trimethoxyphenyl or is 4-morpholinophenyl, (especially 3,4- or 3,5)-dimethoxyphenyl, (especially 4-) N-(2-methoxyethyl)-carbamoylphenyl, or (especially 4-)-N,N-(2-dimethylamino-ethyl)-carbamoylphenyl;
R^2 is phenyl, 4-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-methylphenyl, 4-aminomethyl-phenyl, 3-aminomethyl-phenyl, 4-acetylaminomethyl-phenyl, 4-methanesulfonylaminomethyl-phenyl, 3-acetylaminomethyl-phenyl, 3-methanesulfonylaminomethyl-phenyl, 4-methanesulfonyl-aminomethyl-phenyl, 4-(N-methylcarbamoyl)methyl-phenyl, 4-methanesulfinylmethyl-phenyl,

4-methanesulfonylmethyl-phenyl, 3-chlorophenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-aminophenyl, 3-aminophenyl, 2-aminophenyl, 3-N-methylamino-phenyl, 4-N,N-dimethylamino-phenyl, 4-acetylamino-phenyl, 3-acetylamino-phenyl, 4-methanesulfonylamino-phenyl, 4-methanesulfonylamino-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 4-carbamoylphenyl, 3-carbamoylphenyl, 4-(N-methyl-carbamoyl)-phenyl, 4-(N,N-dimethyl-carbamoyl)-phenyl, 4-methanesulfonylphenyl, 3-methanesulfonylphenyl, 4-sulfamoylphenyl*, 4-(N-methylsulfamoyl)-phenyl, 4-[N,N-(dimethyl)-sulfamoyl]-phenyl, 4-morpholinosulfonylphenyl, 4-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 3-nitrophenyl, 3-amino-4-methyl-phenyl, 3-amino-4-methoxyphenyl, 3-amino-4-chlororphenyl, 4-methoxy-3-nitro-phenyl, 2H-pyrazol-3-yl, 5-N-methylcarbamoyl-thiophenyl, 4-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, 6-methoxy-pyridin-3-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, quinolin-6-yl or isoquinolin-4-yl, and
each of R^3 and R^4 is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound of the formula I according to claim 1, wherein
X is CH or N;
R^1 is phenyl, (especially 3,4,5-)trimethoxyphenyl*, (especially 3,4- or 3,5-)dimethoxyphenyl*, (especially 4-)morpholinophenyl, (especially 4-) N-(2-methoxyethyl)-carbamoylphenyl*, or (especially 4-)N,N-(2-dimethylamino-ethyl)-carbamoylphenyl*, (especially 4-)dimethylamino-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)-(preferably 4-)-(2-methoxy-ethyl-piperazin-(especially 1-)yl-(especially 3-)-methyl-phenyl, (especially 4-)pyrrolidin-1-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 3-)methyl-(especially 4-)-4-methylpiperazin-1-carbonyl-phenyl, (especially 3- or 4-)4-methyl-piperazin-1-yl-phenyl*, (especially 4-)-4-ethyl-piperazin-1-yl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)-4-methyl-piperazin-1-yl-(especially 3-)cyano-phenyl, (especially 4-)-piperazin-1-yl-phenyl, (especially 4-)-4-cyclopropyl-piperazin-1-yl-phenyl, (especially 4-)-4-(2-dimethylaminoethyl)-piperazin-1-yl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)N,N-diethylaminocarbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)4-ethylpiperazin-1-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)N-methylaminocarbonyl-(especially 3-)methylphenyl, (especially 4-)-4-(3,3,3-trifluoropropyl)-piperazin-1-yl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-4-(2-(N',N'-dimethylamino)ethyl-aminocarbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-methanesulfonyl-phenyl*, (especially 4-)[(especially 2-)-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl, (especially 4-)N,N-diethylaminocarbonyl-(especially 3-)methoxyphenyl,

(especially 3-)-4-methylpiperazin-1-yl-(especially 4-)methyl-phenyl, (especially 3-)-4-methylpiperazin-1-yl-(especially 4-)methoxy-phenyl*, (especially 3- or 4-)-morpholinomethyl-(especially 4- or 3-)methyl-phenyl, (especially 2-)acetylamino-indan-(especially 5-)yl, (especially 2-)oxo-2,3-dihydroindol-(especially 5-)yl, (especially 4-)methylsulfinylphenyl, (especially 4-)methoxyphenyl, (especially 4-)methyl-(especially 3-)methoxyphenyl, (especially 4-)-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylcarbamoyl-phenyl, (especially 3-)methanesulfonylamino-phenyl, (especially 4-)methoxycarbonyl-(especially 3-)methoxy-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylcarbamoyl-(especially 3-)methoxy-phenyl, (especially 4-)-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-(especially 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)-N-(2-(N',N'-dimethylaminoethyl)-N-methyl-carbamoyl-(especially 3-)methyl-phenyl*, 1,3-dimethyl-oxo-1H-pyridine-5-yl, (especially 3- or 4-)morpholino-(especially 4- or 3-)methyl-phenyl*, (especially 4-)morpholinomethyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)morpholin-1-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-N-2-(methoxyethyl)aminocarbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 4-)-N-(3-N'.N'-dimethylaminopropyl)-amino-carbonyl-(especially 3-)methyl-phenyl, (especially 5-)-methyl-(especially 6-)methoxy-pyridin-3-yl, (especially 4-)dimethylcarbamoyl-(especially 3,5-)dimethyl-phenyl, (especially 4-)dimethylcarbamoyl-(especially 3-)ethyl-phenyl, (especially 4-(4-)N,N-dimethylcarbamoyl-(especially 3-)methyl-phenyl or (especially 4-)morpholino-(especially 3-)cyano-phenyl;

R^2 is phenyl, (especially 4-)methylphenyl, (especially 3-)methylphenyl, (especially 2-)methylphenyl, (especially 4-)-hydroxymethyl-phenyl, (especially 4-)aminomethyl-phenyl, (especially 3-)aminomethyl-phenyl, (especially 4-)acetylaminomethyl-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl, (especially 3-)acetylaminomethyl-phenyl, (especially 3-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylaminomethyl-phenyl, (especially 4-)(N-methylcarbamoyl)-methylphenyl*, (especially 4-)methanesulfinylmethyl-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylmethylphenyl, (especially 3-)chlorophenyl, (especially 3-)hydroxyphenyl, (especially 4-)methoxyphenyl, (especially 3-)methoxyphenyl*, (especially 2-)methoxyphenyl, (especially 4-)aminophenyl, (especially 3-)aminophenyl, (especially 2-)aminophenyl, (especially 3-)N-methylamino-phenyl, (especially 4-)N,N-dimethylamino-phenyl*, (especially 4-)acetylamino-phenyl, (especially 3-)acetylamino-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylamino-phenyl*, (especially 4-)methanesulfonylamino-phenyl, (especially 3-)methanesulfonylamino-phenyl*, (especially 4-)carbamoylphenyl, (especially 3-)carbamoyl-phenyl, (especially 4-)(N-methyl-carbamoyl)-phenyl, (especially 4-)(N,N-dimethyl-carbamoyl)-phenyl, (especially 4-)methanesulfonylphenyl*, (especially 3-)methanesulfonylphenyl, (especially 4-)sulfamoylphenyl*, (especially 4-)(N-methylsulfamoyl)-phenyl*, (especially 4-

)[N,N-(dimethyl)-sulfamoyl]-phenyl, (especially 4-)morpholinosulfonylphenyl, (especially 4-)cyanophenyl, (especially 3-)cyanophenyl, (especially 3-)nitrophenyl, (especially 3-)amino-4-methyl-phenyl, (especially 3-)amino-4-methoxyphenyl, (especially 3-)amino-4-chlorophenyl, (especially 4-)methoxy-3-nitrophenyl, (especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl, (especially 3-)methyl-(especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 4-)S,S-dioxo-thiomorpholin-4-ylmethylphenyl*, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-) morpholin-4-ylmethyl-phenyl, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl*, (especially 3-)trifluoromethyl-(especially 4-)morpholin-4-ylmethyl-phenyl, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)[(preferably 4-)acetyl-piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)(preferably 4-)piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 4-)[(preferably 4-)methyl-piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)[(especially 3-)oxo-piperazin-1-yl]methyl-phenyl (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)[(preferably 4-)methyl-(especially 3-)oxo-piperazin-1-yl]methyl-phenyl, (especially 4-)imidazol-1-ylmethyl-phenyl, (especially 4-)-4-methylpiperazin-1-carbonyl-phenyl, (especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 2- or 3-)fluoro-(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 3-)methyl-(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 3,5-)difluoro-(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-phenyl, (especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonyl-phenyl, (especially 3-)-fluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonyl-phenyl*, (especially 4-)morpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)morpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, [(especially 4-)morpholin-4-carbonyl-(1,1,dimethyl)-methyl]-phenyl, (especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, (especially 3-)fluoro-(especially 4-)S,S-dioxothiomorpholin-4-carbonylmethyl-phenyl*, 2H-pyrazol-(especially 3-)yl, (especially 5-)N-methylcarbamoyl-thiophenyl, (especially 4-)pyridyl, (especially 3-)pyridyl, (especially 2-)pyridyl, (especially 6-)methoxy-pyridin-(especially 3-)yl, 1H-benzoimidazol-(especially 5-)yl, quinolin-(especially 6-)yl or isoquinolin-(especially 4-)yl,
(where the moieties marked with an asterisk (*) are especially preferred, as are the moieties where the position after "especially" is given) and
each of R^3 and R^4 is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound of the formula I according to any one of claims 1 to 8, selected from the group of compounds with the following names:

(7-m-tolyl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

(7-phenyl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

(7-pyridin-3-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(3-methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(2-methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(3-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(4-methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

(7-isoquinolin-4-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(3-chloro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(3-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(4-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(3-amino-4-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(2-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

(7-quinolin-6-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide;

7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide;

4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzonitrile;

[7-(2H-pyrazol-3-yl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

N-methyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide;

N,N-dimethyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide;

{7-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

N-methyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide;

N,N-dimethyl-4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide;

N-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanesulfonamide;

N-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-acetamide;

N-{3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-acetamide;

[7-(4-aminomethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

N-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-acetamide;

N-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-methanesulfonamide;

[7-(3-aminomethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

N-{3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-acetamide;

2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-thiophene-2-carboxylic acid methylamide;

[7-(1H-benzoimidazol-5-yl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[4-(4-amino-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[4-(3-amino-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-oxazolo[5,4-c]pyridin-4-yl]-benzenesulfonamide;

[7-(3-methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine;

[7-(4-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine;

N-{4-[2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methane-sulfonamide;

[7-(3-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amine;

N-(2-methoxy-ethyl)-4-[7-(4-sulfamoyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide

N-(2-dimethylamino-ethyl)-4-[7-(4-sulfamoyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide

4-[2-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide

4-[2-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-N-methyl-benzenesulfonamide

4-[2-(3,5-dimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide

N-methyl-2-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-acetamide

N-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-methanesulfonamide; and

[7-(4-methanesulfinylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[4-(4-Amino-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

(7-o-Tolyl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzonitrile:

(7-Pyridin-2-yl-benzooxazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzamide:

[7-(3-Nitro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

[7-(3-Methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

N-Methyl-3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzenesulfonamide:

[7-(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

[7-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

[7-(3-Amino-4-methoxy-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

[7-(4-Dimethylamino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine:

N-{3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanesulfonamide:

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

163

10. A compound of the formula I according to any one of claims 1 to 9, selected from the group of compounds with the following names:
[7-(3-amino-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine:;
N-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-oxazolo[5,4-c]pyridin-4-yl]-benzyl}-methanesulfonamide;
4-[7-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide;
4-{7-[4-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;
[4-(2-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenylamino}-benzooxazol-7-yl)-2-methyl-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone;
{4-[7-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone;
4-[7-(3,5-Difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide;
2,N,N-trimethyl-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide;
2,N,N-trimethyl-4-{7-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide;
4-[7-(4-methanesulfonylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N,N-dimethyl-benzamide;
2-(4-{2-[3-methyl-4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-ethanone;
2-(2-fluoro-4-{2-[3-methyl-4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-ethanone;
2-(4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-ethanone;
(2-fluoro-4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;
4-{7-[2-fluoro-4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;
4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-2-oxo-ethyl]-phenyl}-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide;
4-{7-[3-fluoro-4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;

164

4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;

(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-(2-fluoro-4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-methanone;

4-[7-(4-methanesulfinylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide;

(2-methyl-4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-fluoro-phenyl}-benzooxazol-2-ylamino)-2,N,N-trimethyl-benzamide;

4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3-fluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;

2,N,N-trimethyl-4-{7-[3-methyl-4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide;

2,N,N-trimethyl-4-[7-(4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide;

[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3-fluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine;

5-{7-[3-fluoro-4-(morpholine-4-caronyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzonitrile;

{2-fluoro-4-[2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone;

[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-benzenesulfonamide;

(4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine;

(4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone;

(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine;

{4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone;

{4-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine;

[4-(2-{4-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenylamino}-benzooxazol-7-yl)-2-methyl-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N,N-diethyl-2-methyl-benzamide;

{4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-methanone;

[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

(4-{2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

{4-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-amine;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amine;

(4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2,6-difluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

{2-methyl-4-[7-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone;

2-(4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-2-methyl-1-morpholin-4-yl-propan-1-one;

4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-benzenesulfonamide;

[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-amine;

[7-(4-methanesulfonyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amine;

(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-(4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-methanone;

4-{7-[4-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-N,N-diethyl-2-methyl-benzamide;

4-[7-(3,5-difluoro-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N,N-diethyl-2-methyl-benzamide;

(4-{2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N-dimethyl-benzamide;

[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-{3-methyl-4-[4-(3,3,3-trifluoro-propyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amine;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-methyl-benzamide;

4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-2-oxo-ethyl]-phenyl}-benzooxazol-2-ylamino)-N,N-diethyl-2-methoxy-benzamide;

2-{4-[2-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-1-morpholin-4-yl-ethanone;

1-(4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-phenyl)-pyrrolidin-2-one;

1-{4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-phenyl}-pyrrolidin-2-one;

(4-{2-[4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine;

(2-methyl-4-{2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-[4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine;

{2-fluoro-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone;

N-{5-[7-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-indan-2-yl}-acetamide;

N-(5-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-indan-2-yl)-acetamide;

5-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

2-{4-[2-(4-methanesulfinyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-1-morpholin-4-yl-ethanone;

[7-(4-imidazol-1-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

{7-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

[7-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amine;

4-[2-(4-methoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-N-methyl-benzenesulfonamide;

1-morpholin-4-yl-2-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-ethanone;

morpholin-4-yl-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanone;

(4-methyl-piperazin-1-yl)-{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanone;

{4-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanol;

4-[2-(3-methoxy-4-methyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-N-methyl-benzenesulfonamide;

N-(2-methoxy-ethyl)-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide;

N,N-dimethyl-4-[7-(4-sulfamoyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-benzamide;

N-(2-methoxy-ethyl)-4-{7-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide;

N-(3-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-phenyl)-methanesulfonamide;

2-methoxy-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzoic acid methyl ester;

2-methoxy-N,N-dimethyl-4-{7-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-benzamide;

2-methyl-2-(4-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-1-morpholin-4-yl-propan-1-one;

[4-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine;

{4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amine;

[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-amine;

(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl-methanone;

2-(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-phenyl)-2-methyl-1-morpholin-4-yl-propan-1-one;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2,N-dimethyl-benzamide;

N-(2-dimethylamino-ethyl)-4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N-dimethyl-benzamide;

[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

5-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-1,3-dimethyl-1H-pyridin-2-one;

(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2-methyl-phenyl)-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-methanone;

[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-benzooxazol-2-yl}-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine;

(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-{4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-methanone;

{2-methyl-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone;

2-methyl-2-{4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-phenyl}-1-morpholin-4-yl-propan-1-one;

4-{4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,5-difluoro-phenyl]-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;

4-{7-[3,5-difluoro-4-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;

4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-piperazin-2-one;

4-(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2,6-difluoro-benzyl)-piperazin-2-one;

4-{7-[3,5-difluoro-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-benzooxazol-2-ylamino}-2,N,N-trimethyl-benzamide;

4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-benzooxazol-7-yl]-benzyl}-1-methyl-piperazin-2-one;

4-(4-{2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenylamino]-benzooxazol-7-yl}-2,6-difluoro-benzyl)-1-methyl-piperazin-2-one;

4-[7-(4-methanesulfinylmethyl-3-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,N,N-trimethyl-benzamide;

[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-[7-(4-methanesulfonylmethyl-3-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-amine;

[7-(4-methanesulfinylmethyl-3-methyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(4-methyl-3-morpholin-4-yl-phenyl)-amine;

{4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-benzamide;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(3-dimethylamino-propyl)-2-methyl-benzamide;

[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-yl]-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-amine;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2,6,N,N-tetramethyl-benzamide;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-ethyl-N,N-dimethyl-benzamide;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-N-(2-methoxy-ethyl)-2,N-dimethyl-benzamide;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-benzooxazol-2-ylamino]-2-morpholin-4-yl-benzonitrile;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound of the formula I according to any one of claims 1 to 10 for use in the treatment of the animal, especially human, body.

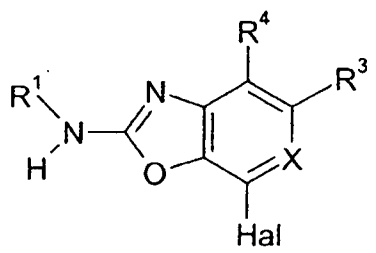
12. A compound of the formula I according to claim 11 where the use is in the treatment of a JAK2 and/or Jak3 kinase mediated disease.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable carrier material.

14. A pharmaceutical composition according to claim 13 for use in the treatment of a JAK2 and/or JAK 3 kinase mediated disease.

15. The use of a compound of the formula I according to any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a pharmaceutical preparation for use in the treatment of a JAK2- and/or JAK3-kinase mediated disease.

16. A process for the manufacture of a compound of the formula I according to any one of claims 1 to 10, comprising either
a) reacting a compound of the formula II,



(II)

wherein X, R^1, R^3 and R^4 are as defined for a compound of the formula I in claim 1 or any one or more of claims 2 to 7, and Hal is halo, especially bromo, under Suzuki coupling conditions with a boronic acid of the formula III,

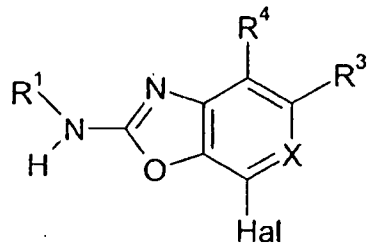
R^2-$B(OH)_2$ (III)

wherein R^2 is as defined for a compound of the formula I,

or a reactive derivative thereof,

or

b) reacting a compound of the formula II,



(II)

wherein X, R^1, R^3 and R^4 are as defined for a compound of the formula I and Hal is halo, especially bromo, under Stille coupling conditions with an organotin compound of the formula III*

$$R^2\text{-}Sn(alk)_3 \qquad (III^*)$$

wherein R^2 is as defined for a compound of the formula I and alk is alkyl, preferably C_1-C_7-alkyl,

and, if desired, converting an obtainable compound of the formula I into a different compound of the formula I, converting an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt thereof, converting an obtainable free compound of the formula I into a salt thereof, and/or separating an obtainable isomer of a compound of the formula I from one or more different obtainable isomers of the formula I.

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> BENZOXAZOLES AND OXAZOLOPYRIDINES BEING USEFUL AS JANUS KINASES INHIBITORS

<130> 50422A

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> FITC-labeled Insulin Receptor Kinase Substrate IRS-1 derivative (mammalian), see J. Biol. Chem. 268(33), 125146-51 (1993)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X at the C-terminus is FITC-labeled aminocaproic acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> X at the N-terminus is glycylamide (Gly-NH2)

<400> 1

Xaa Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Xaa
1 5 10

<210> 2
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> FITC-labeled peptide substrate for JAK2 and JAK3, Caliper Sciences, Mountain View, California, USA

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X at the C-terminus is FITC labeled glycine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> X at the N-terminus is lysylamide (Lys-NH2)

<400> 2

Xaa Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Xaa
1 5 10 15

<210> 3
<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> peptide substrate for JAK2 and JAK3

<400> 3

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15 =

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Marzo de 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/031594 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D263/58 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 31/4709* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 31/423 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 31/4439 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/EP2007/007983

(22) Fecha de presentación internacional:
13 de Septiembre de 2007 (13.09.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
06120733.8 15 de Septiembre de 2006 (15.09.2006) EP

(71) Solicitante: *(para todos los estados designados, excepto US)*:
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: *(solo para US)*: **GERSPACHER, Marc** [CH/CH]; Grossmatt 8, CH-4616 Kappel (CH.). **FURET, Pascal** [FR/FR] ; 19, rue de la Forêt, F-68800 Thann (FR). **VANGREVELINGHE, Eric** [FR/FR]; 41, rue de Saint-Louis, F-68330 Huningue (FR).

(74) Agente: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basilea, (CH)

(81) Estados Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo Regla 4.17
- *respecto al derecho del solicitante de presentar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17 (ii))*

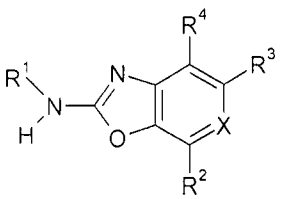
Publicada
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes del vencimiento de la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y sea re-publicada en el caso de recibir las enmiendas*

- Con lista de secuencias aparte de la descripción publicada por separado en formato electrónico y disponible bajo requerimiento de la Oficina Internacional.

(54) Título: BENZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINAS QUE SON ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LAS CINASAS JANUS

(57) Resumen:

La invención se refiere a compuestos de benzoxazol 2,7-disustituido y oxazolo-[5,4-c]-piridina 2,4-disustituida de la fórmula I que se da más adelante, así como a sales de los mismos, a procesos para su preparación, a la aplicación de los mismos en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o animal, estos compuestos para utilizarse en el tratamiento (incluyendo profilaxis) del cuerpo del animal, en especial humano (especialmente con respecto a una enfermedad proliferativa), el uso de los mismos – solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes – para el tratamiento en especial de una enfermedad mediada por la cinasa de proteína tirosina (tal como una enfermedad tumoral) o para la fabricación de una preparación farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de esta enfermedad, un método para el tratamiento de esta enfermedad y una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad como se menciona. Los compuestos son de la fórmula I:



(I)

en donde los símbolos son como se definen en la descripción. Los compuestos inhiben, por ejemplo, JAK2 y JAK3.

BENZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINAS QUE SON ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LAS CINASAS JANUS

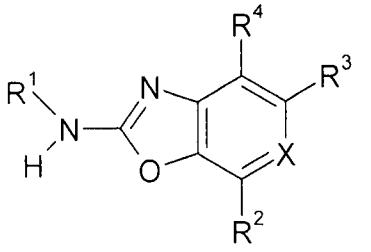
La invención se refiere a compuestos de benzoxazol 2,7-disustituido y oxazolo-[5,4-c]-piridina 2,4-disustituida de la fórmula I que se da más adelante, así como a sales de los mismos, a procesos para su preparación, a la aplicación de los mismos en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o animal, estos compuestos para utilizarse en el tratamiento (incluyendo profilaxis) del cuerpo del animal, en especial humano (especialmente con respecto a una enfermedad proliferativa), al uso de los mismos – solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes – para el tratamiento en especial de una enfermedad mediada por la cinasa de proteína tirosina (tal como una enfermedad tumoral) o para la fabricación de una preparación farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de esta enfermedad, a un método para el tratamiento de esta enfermedad, y a una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad como se menciona.

Las cinasas Janus (JAKs) forman una familia de cinasas de proteína tirosina intracelulares con cuatro miembros, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Estas cinasas son importantes en la mediación de la señalización del receptor de citoquina que induce diferentes respuestas biológicas, incluyendo proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Los experimentos de eliminación genética en ratones han demostrado que las JAKs son, entre otras cosas,

importantes en la hematopoiesis. En adición, se demostró que JAK2 está implicada en las enfermedades mieloproliferativas y en los cánceres. Se ha observado la activación de JAK2 por las reconfiguraciones de cromosomas y/o por la pérdida de los reguladores de la senda JAK/STAT negativos (STAT = factor(es) de transducción y activación de señales) en las malignidades hematológicas así como en ciertos tumores sólidos.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de benzoxazol 2,7-sustituido y oxazolo-[5,4-c]-piridina 2,4-disustituida de la fórmula I, descritos más adelante, tienen propiedades farmacológicas convenientes e inhiben, por ejemplo, la actividad de cinasa de tirosina de las cinasas Janus, tales como la cinasa JAK2 y/o la cinasa JAK3 (pero también JAK-1). Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son adecuados, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento de enfermedades dependientes de la actividad de cinasa de tirosina de la cinasa JAK2 (y/o JAK3), en especial enfermedades proliferativas, tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis con metaplasia mieloide. A través de la inhibición de la cinasa JAK-3, los compuestos de la invención también tienen utilidad como agentes inmunosupresores, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades, tales como rechazo de trasplante de órgano, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo-1 y complicaciones de diabetes tipo-1.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



(I)

en donde:

X es N o CR^5, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido; y

R^2 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido que está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo (con el átomo de carbono en la posición 7 del anillo de benzoxazol en la fórmula I o (si X es N) con el átomo de carbono en la posición 4 en el anillo de oxazolo-piridina de la fórmula I);

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o sales de los mismos.

De preferencia, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en donde:

X es CR^5 o N, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido,

en especial R^1 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, indolilo, dihidro-indolilo u oxo-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de

1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7

átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

R^2 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, pirazolilo, tiofenilo, indolilo, dihidro-indolilo, oxo-dihidro-indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, imidazol-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a

7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-

sulfonilo, S-oxo-tiomorfolino-sulfonilo, S,S-dioxo-tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

de preferencia en la posición *meta*, (más preferiblemente una vez) en la posición *meta* (de preferencia hasta una vez) y en la posición *para*.

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También de preferencia, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en donde:

X es CR^5 o N, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido,

R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo

de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro, de preferencia en la posición *meta*, (más preferiblemente una vez) en la posición *meta* (de preferencia hasta una vez) y en la posición *para*.

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en donde:

X es CR^5 o N, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido,

R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere muy especialmente a un compuesto de la fórmula I, en donde:

X es CH o N;

R^1 es fenilo, (en especial 3,4,5-)trimetoxi-fenilo*, (en especial 3,4- o 3,5-)dimetoxi-fenilo*, (en especial 4-)morfolino-fenilo, (en especial 4-) N-(2-metoxi-etil)-carbamoil-fenilo*, o (en especial 4-)N,N-(2-dimetil-amino-etil)-carbamoil-fenilo*, (en especial 4-)dimetil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)-(de preferencia 4-)-(2-metoxi-etil-piperazin-(en especial 1-)il-(en especial 3-)-metil-fenilo, (en especial 4-)pirrolidin-1-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 3-)metil-(en especial 4-)-4-metil-piperazin-1-carbonil-fenilo, (en especial 3- o 4-)4-metil-piperazin-1-il-fenilo*, (en especial 4-)-4-etil-piperazin-1-il-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)-4-metil-piperazin-1-il-(en especial 3-)ciano-fenilo, (en especial 4-)-piperazin-1-il-fenilo, (en especial 4-)-4-ciclopropil-piperazin-1-il-fenilo, (en especial 4-)-4-(2-dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)4-isopropil-piperazin-1-il)-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)N,N-dietil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)4-etil-piperazin-1-carbonil-(en especial

3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)N-metil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-4-(2-(N',N'-dimetil-amino)etil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-metan-sulfonil-fenilo*, (en especial 4-)[(en especial 2-)-oxo-pirrolidin-1-il]-fenilo, (en especial 4-)N,N-dietil-amino-carbonil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 3-)-4-metil-piperazin-1-il-(en especial 4-)metil-fenilo, (en especial 3-)-4-metil-piperazin-1-il-(en especial 4-)metoxi-fenilo*, (en especial 3- o 4-)-morfolino-metil-(en especial 4- o 3-)metil-fenilo, (en especial 2-)acetil-amino-indan-(en especial 5-)ilo, (en especial 2-)oxo-2,3-dihidro-indol-(en especial 5-)ilo, (en especial 4-)metil-sulfinil-fenilo, (en especial 4-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)metil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)-N-(2-metoxi-etil)-amino-carbonil-fenilo, (en especial 4-)N,N-dimetil-carbamoil-fenilo, (en especial 3-)metan-sulfonil-amino-fenilo, (en especial 4-)metoxi-carbonil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)N,N-dimetil-carbamoil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)-N-(2-(N',N'-dimetil-amino-etil)-N-metil-carbamoil-(en especial 3-)metil-fenilo*, 1,3-dimetil-oxo-1H-piridin-5-ilo, (en especial 3- o 4-)morfolino-(en especial 4- o 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)morfolino-metil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)morfolin-1-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-N-2-(metoxi-etil)amino-

carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-N-(3-N'.N'-dimetil-amino-propil)-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 5-)-metil-(en especial 6-)metoxi-piridin-3-ilo, (en especial 4-)dimetil-carbamoil-(en especial 3,5-)dimetil-fenilo, (en especial 4-)dimetil-carbamoil-(en especial 3-)etil-fenilo, (en especial 4-(4-)N,N-dimetil-carbamoil-(en especial 3-)metil-fenilo o (en especial 4-)morfolino-(en especial 3-)ciano-fenilo;

R^2 es fenilo, (en especial 4-)metil-fenilo, (en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 2-)metil-fenilo, (en especial 4-)-hidroxi-metil-fenilo, (en especial 4-)amino-metil-fenilo, (en especial 3-)amino-metil-fenilo, (en especial 4-)acetil-amino-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 3-)acetil-amino-metil-fenilo, (en especial 3-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 4-)(N-metil-carbamoil)-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfinil-metil-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-metil-fenilo, (en especial 3-)cloro-fenilo, (en especial 3-)hidroxi-fenilo, (en especial 4-)metoxi-fenilo, (en especial 3-)metoxi-fenilo*, (en especial 2-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)amino-fenilo, (en especial 3-)amino-fenilo, (en especial 2-)amino-fenilo, (en especial 3-)N-metil-amino-fenilo, (en especial 4-)N,N-dimetil-amino-fenilo*, (en especial 4-)acetil-amino-fenilo, (en especial 3-)acetil-amino-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-fenilo, (en especial 3-) metan-sulfonil-amino-fenilo*, (en especial 4-)carbamoil-fenilo, (en especial 3-)carbamoil-fenilo, (en especial

4-)(N-metil-carbamoil)-fenilo, (en especial 4-)-(N,N-dimetil-carbamoil)-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-fenilo*, (en especial 3-)metan-sulfonil-fenilo, (en especial 4-)sulfamoil-fenilo*, (en especial 4-)(N-metil-sulfamoil)-fenilo*, (en especial 4-)-[N,N-(dimetil)-sulfamoil]-fenilo, (en especial 4-)morfolino-sulfonil-fenilo, (en especial 4-)ciano-fenilo, (en especial 3-)ciano-fenilo, (en especial 3-)nitro-fenilo, (en especial 3-)amino-4-metil-fenilo, (en especial 3-)amino-4-metoxi-fenilo, (en especial 3-)amino-4-cloro-fenilo, (en especial 4-)metoxi-3-nitro-fenilo, (en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo, (en especial 3-)metil-(en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-) morfolin-4-il-metil-fenilo, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3-)trifluoro-metil-(en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)-[(de preferencia 4-)acetil-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)(de preferencia 4-)-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 4-)-[(de preferencia 4-)metil-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)[(en especial 3-)oxo-piperazin-1-il]-metil-fenilo (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)-[(de preferencia 4-)metil-(en especial 3-)oxo-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 4-)imidazol-1-il-metil-fenilo, (en especial 4-)-4-metil-piperazin-1-carbonil-fenilo, (en especial 4-)morfolin-4-carbonil-

fenilo*, (en especial 2- o 3-)fluoro-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 3-)metil-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo, (en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-fenilo, (en especial 3-)-fluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 4-)morfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, [(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-(1,1,dimetil)-metil]-fenilo, (en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, 2H-pirazol-(en especial 3-)ilo, (en especial 5-)N-metil-carbamoil-tiofenilo, (en especial 4-)piridilo, (en especial 3-)piridilo, (en especial 2-)piridilo, (en especial 6-)metoxi-piridin-(en especial 3-)ilo, 1H-benzo-imidazol-(en especial 5-)ilo, quinolin-(en especial 6-)ilo o isoquinolin-(en especial 4-)ilo,

(en donde se prefieren especialmente las fracciones marcadas con un asterisco (*), así como las fracciones en donde se da la posición después de "en especial"), y

cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere en especial también a un compuesto de la fórmula I, en donde:

X es CH o N;

R^1 es (en especial 3,4,5-)trimetoxi-fenilo, (en especial 3,4- o 3,5-)dimetoxi-fenilo, (en especial 4-)morfolino-fenilo, (en especial 4-)

N-(2-metoxi-etil)-carbamoil-fenilo, o (en especial 4-)N,N-(2-dimetil-amino-etil)-carbamoil-fenilo,

R^2 es fenilo, (en especial 4-)metil-fenilo, (en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 2-)metil-fenilo, (en especial 4-)amino-metil-fenilo, (en especial 3-)amino-metil-fenilo, (en especial 4-)acetil-amino-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 3-)acetil-amino-metil-fenilo, (en especial 3-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 4-)(N-metil-carbamoil)-metil-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfinil-metil-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-metil-fenilo, (en especial 3-)cloro-fenilo, (en especial 3-)hidroxi-fenilo, (en especial 4-)metoxi-fenilo, (en especial 3-)metoxi-fenilo*, (en especial 2-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)amino-fenilo, (en especial 3-)amino-fenilo, (en especial 2-)amino-fenilo, (en especial 3-)N-metil-amino-fenilo, (en especial 4-)N,N-dimetil-amino-fenilo, (en especial 4-)acetil-amino-fenilo, (en especial 3-)acetil-amino-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-fenilo, (en especial 3-) metan-sulfonil-amino-fenilo*, (en especial 4-)carbamoil-fenilo, (en especial 3-)carbamoil-fenilo, (en especial 4-)(N-metil-carbamoil)-fenilo, (en especial 4-)-(N,N-dimetil-carbamoil)-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-fenilo*, (en especial 3-)metan-sulfonil-fenilo, (en especial 4-)sulfamoil-fenilo*, (en especial 4-)(N-metil-sulfamoil)-fenilo, (en especial 4-)-[N,N-(dimetil)-sulfamoil]-fenilo, (en especial 4-)morfolino-sulfonil-fenilo, (en especial 4-)ciano-fenilo, (en especial 3-)ciano-fenilo, (en especial

3-)nitro-fenilo, (en especial 3-)amino-4-metil-fenilo, (en especial 3-)amino-4-metoxi-fenilo, (en especial 3-)amino-4-cloro-fenilo, (en especial 4-)metoxi-3-nitro-fenilo, 2H-pirazol-(en especial 3-)ilo, (en especial 5-)N-metil-carbamoil-tiofenilo, (en especial 4-)piridilo, (en especial 3-)piridilo, (en especial 2-)piridilo, (en especial 6-)metoxi-piridin-(en especial 3-)ilo, 1H-benzo-imidazol-(en especial 5-)ilo, quinolin-(en especial 6-)ilo o isoquinolin-(en especial 4-)ilo, (en donde se prefieren especialmente las fracciones marcadas con un asterisco (*), así como las fracciones en donde se da la posición después de "en especial"), y

cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere en especial a los compuestos de la fórmula I dados en los Ejemplos, así como a los métodos de fabricación descritos en los mismos.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera (en donde una o más y hasta todas las expresiones más generales en las modalidades caracterizadas como preferidas anteriormente o más adelante, pueden ser reemplazadas con una definición más específica, conduciendo de esta manera a una modalidad más preferida de la invención, respectivamente):

Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, compuestos,

sales), ésta incluye al singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de la fórmula I (o una sal del mismo).

Cualesquiera átomos de carbono asimétricos (por ejemplo, en los compuestos de la fórmula I que lleven un sustituyente con un átomo de carbono asimétrico) pueden estar presentes en la configuración (R), (S), o (R,S), de preferencia en la configuración (R) o (S). Los compuestos, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como los isómeros puros, de preferencia como diaestereómeros puros en enantiómeros.

La invención también se refiere a tautómeros, en donde sean posibles las formas tautoméricas.

El sufijo "inferior" o "de 1 a 7 átomos de carbono" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

Alquilo de 1 a 7 átomos de carbono es de preferencia alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo o de preferencia metilo.

Halógeno (o halo) es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en

especial flúor, cloro, o bromo.

Que un heterociclilo está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo significa que no está enlazado por medio de un átomo de nitrógeno al resto de la molécula en la fórmula I (es decir, a la posición 7 del anillo de benzoxazol central, o si X es N, a la posición 4 del anillo de oxazolo-piridina central).

En arilo insustituido o sustituido, arilo es de preferencia una fracción aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo, más preferiblemente con 6 a 10 átomos de carbono del anillo, tal como fenilo o naftilo, que está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, más preferiblemente hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en heterociclilo insustituido o sustituido como se describe más adelante, en especial pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tal como oxopirrolidino, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-pirrolidinilo, 2,5-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-pirazolidinilo, piridinilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-piperidinilo, piperidino, piperidino sustituido por amino o N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, fenilo, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono y/o fenil-alquilo inferior)-amino, piperidinilo insustituido o sustituido por N-alquilo inferior enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo, piperazino, alquilo inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxo-tiomorfolino; alquilo de 1 a 7 átomos

de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y/o ciano]-fenilo o mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y/o ciano]-naftilo; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o hidroxi]-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, (alcoxilo inferior)-alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenoxilo, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxilo inferior; amino-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, naftoiloxilo, formilo (CHO), amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, por ejemplo, fenil- o naftil-alquilo inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo; alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como acetilo, benzoílo, naftoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-disustituido, tal como carbamoílo N-mono- o N,N-disustituido en donde los

sustituyentes se seleccionan a partir de alquilo inferior, (alcoxilo inferior)-alquilo inferior e hidroxi-alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, tiofenilo o tionaftilo, fenil- o naftil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-tionaftilo, halo-alquilo inferior-mercapto, sulfo ($-SO_3H$), alcano inferior-sulfonilo, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilo inferior-sulfonilo, alquil-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como trifluoro-metan-sulfonilo; sulfonamido, benzo-sulfonamido, azido, azido-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial azido-metilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro; en donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxilo o naftoxilo) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido (o también de arilo sustituido, heterociclilo etc. mencionados en la presente) está él mismo insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres, de preferencia 1 ó 2, sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, en especial flúor, cloro, bromo o yodo, halo-alquilo inferior, tal como trifluoro-metilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior y/o alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, ciano y/o sulfamoílo.

En una modalidad preferida, los sustituyentes de arilo sustituido son hasta tres sustituyentes independientemente

seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, imidazol-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1

a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, S-oxo-tiomorfolino-sulfonilo, S,S-dioxo-tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro.

En el caso de R^1, arilo insustituido o sustituido es de preferencia:

fenilo, naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo

de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro; por ejemplo, de preferencia puede ser fenilo o naftilo que está sustituido por uno o más, en especial de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, N-mono- o N,N-di-carbamoílo-{[insustituido o sustituido por N'-mono- o N,N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)]}, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, piperidino, piperazino, N-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino y S,S-dioxo-tiomorfolino, en el caso de R^2, arilo insustituido o sustituido es de preferencia fenilo o naftilo que está insustituido o substituido por uno o más, en especial hasta tres, más especialmente hasta dos, sustituyentes, de preferencia no en la

posición *orto*, más preferiblemente con no más de un sustituyente en la posición *meta*, más preferiblemente con un sustituyente en la posición *meta* y/o un sustituyente en la posición *para*, más preferiblemente con un sustituyente en la posición *meta* o en especial uno en la posición *para*, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro.

En el caso de arilo insustituido o sustituido R^2, R^2 es de preferencia fenilo que está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que

consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, imidazol-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino,

carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, S-oxo-tiomorfolino-sulfonilo, S,S-dioxo-tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

de preferencia en la posición *meta*, (más preferiblemente una vez) en la posición *meta* (de preferencia hasta una vez) y en la posición *para*..

En heterociclilo insustituido o sustituido, heterociclilo es de preferencia un radical heterocíclico que está insaturado (= que lleva el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el(los) anillo(s)), saturado o parcialmente saturado, y es de preferencia un anillo monocíclico o, en un sentido más amplio de la invención, bicíclico o tricíclico; y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, más preferiblemente de 4 a 10 y de una manera muy preferible 6 átomos del anillo; en donde uno o más, de preferencia uno a cuatro, en especial uno o dos átomos de carbono del anillo son

reemplazados por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo el anillo de enlace de preferencia de 4 a 12, en especial de 5 a 7 átomos del anillo; cuyo radical heterocíclico (heterociclilo) está insustituido o substituido por uno o más, en especial 1 a 3, sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo sustituido; y en donde el heterociclilo es en especial un radical de heterociclilo seleccionado a partir del grupo que consiste en oxiranilo, azirinilo, aziridinilo, 1,2-oxatiolanilo, tienilo (= tiofenilo), furanilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzo-furanilo, benzo-furanilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizinilo, azepanilo, diazepanilo, en especial 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahidro-quinolilo, tetrahidro-isoquinolilo, decahidro-quinolilo, octahidro-isoquinolilo, benzo-furanilo, dibenzo-furanilo, benzo-tiofenilo, dibenzo-tiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo,

cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, estando cada uno de estos radicales insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, sustituyentes seleccionados a partir de aquéllos mencionados anteriormente para arilo sustituido y/o a partir de oxo.

En el caso de R^1, heterociclilo insustituido o sustituido es de preferencia pirrolilo, oxo-pirrolilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-indolilo o 1H-piridin-2-onilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de aquéllos mencionados anteriormente para arilo insustituido o sustituido R^1.

En el caso de R^2, heterociclilo insustituido o sustituido es de preferencia piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir de aquéllas mencionadas anteriormente como sustituyentes para arilo R^2, o en especial a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Patente de invención

09-2347

2/2

carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro.

X es de preferencia CH (en especial para los inhibidores de JAK2 de la fórmula I) o de preferencia N (en especial para los inhibidores de JAK3 de la fórmula I).

En R^2, de preferencia no más de un sustituyente (si hay algún sustituyente presente) está presente en la posición *orto* y en la posición *meta*. Es decir, el sustituyente o los sustituyentes está o están presente(s) de preferencia en la posición *para*, y no más de uno está presente en la posición *orto* y *meta*.

Como R^3 y R^4, se prefiere en especial hidrógeno, respectivamente.

"Tratamiento" incluye tanto el tratamiento profiláctico como terapéutico.

Las enfermedades mediadas por la cinasa de proteína tirosina (en especial la cinasa JAK2 y/o JAK3) son en especial los trastornos que responden de una manera benéfica (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas, demora del establecimiento de una enfermedad,

hasta la cura temporal o completa de una enfermedad) a la inhibición de una cinasa de proteína tirosina, en especial a la inhibición de una cinasa JAK (de preferencia JAK2 y/o JAK3) o TYK2, más especialmente a la inhibición de la cinasa JAK2 (en donde, entre las enfermedades que se van a tratar, se pueden mencionar en especial las enfermedades proliferativas, tales como las enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis con metaplasia mieloide) y/o de la cinasa JAK3 (en donde se debe mencionar de preferencia el tratamiento (por ejemplo, mediante inmunosupresión) de enfermedades, tales como rechazo de trasplante de órgano, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo-1 y complicaciones de diabetes tipo-1 como preferidas.

Las sales (las cuales, lo que significa "o sales de los mismos" o "o una sal del mismo", pueden estar presentes solas o mezcladas con el compuesto libre de la fórmula I) son de preferencia las sales farmacéuticamente aceptables.

Estas sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o los ácidos sulfónicos, tales como ácido fumárico o

ácido metan-sulfónico.

Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, éstas son las preferidas.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en la presente y más adelante en la presente se debe entender para referirse también a las sales correspondientes, como sea apropiado y conveniente.

Los compuestos de la fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describe anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

Éstos inhiben diferentes cinasas de proteína tirosina, y en especial, la cinasa de tirosina receptora JAK2 y/o JAK3.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de cinasa de tirosina receptora JAK2 se puede demostrar como sigue ("método alternativo al que se da en los Ejemplos"):

El baculovirus que incluye el dominio de aminoácidos ASP751-

VAL1129 de la proteína JAK2 se puede obtener en ProQinase, Freiburg, Alemania. El virus se escala como sigue: El medio que contiene el virus se recolecta a partir del cultivo celular transfectado y se utiliza para la infección, con el fin de aumentar su titulación. El medio que contiene el virus obtenido después de dos rondas de infección se utiliza para la expresión de proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala, se siembran platos de cultivo de tejido redondos de 100 centímetros cuadrados con 5 x 10^7 células/plato, y se infectan con 1 mililitro del medio que contiene el virus (aproximadamente 5 MOIs). Después de 3 días las células se raspan del plato y se centrifugan a 500 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Los gránulos celulares de 10 a 20 platos de 100 centímetros cuadrados, se vuelven a suspender en 50 mililitros de regulador de lisis helado (Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1 por ciento, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos, y luego se centrifugan a 5000 revoluciones por minuto durante 2 0 minutos.

La proteína se purifica cargando el lisado celular centrifugado sobre una columna de 2 mililitros de glutationa-Sepharose y se lava tres veces con 10 mililitros de Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Las proteínas marcadas con GST se eluyen entonces mediante 10 aplicaciones (de 1 mililitro cada una) de Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, glutationa reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10 por ciento y se almacenan a -70°C.

Se ensaya la actividad de JAK2 en la presencia o en ausencia

del inhibidor, midiendo la incorporación de 33P a partir de [γ33P]ATP en los sustratos apropiados [Garcia-Echeverria C, Pearson MA, Marti A, y colaboradores (2004). In vivo antitumor activity of NVP-AEW541 - A novel, potent, and selective inhibitor of the IGF-1R cinasa. Cancer Cell; 5: 231-239]. El compuesto de prueba se disuelve en sulfóxido de dimetilo (10 mM) y se almacena a -20°C. Se hacen diluciones en serie frescas en sulfóxido de dimetilo y se concentran 1,000 veces más que las soluciones de prueba ("placas de pre-dilución"). Se diluyen adicionalmente con agua pura para proporcionar "placas maestras" conteniendo las soluciones de prueba concentradas 3 veces en sulfóxido de dimetilo al 3 por ciento. El volumen final del ensayo es de 30 microlitros conteniendo 10 microlitros de solución de prueba (sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento), 10 microlitros de mezcla de ensayo incluyendo los componentes de ensayo descritos por Garcia-Echeverria (2004) y en la siguiente sección, así como 10 microlitros de enzima. Los pasos por pipeta se pueden programar para llevarse a cabo en cualquiera de los robots MultiPROBE IIx, MultiPROBE IILx o HamiltonSTAR en el formato de 96 pozos.

Los ensayos de cinasa de proteína se llevan a cabo como se describe en los detalles de Garcia-Echeverria (véase anteriormente). El ensayo para JAK2 se lleva a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 minutos (método de enlace de filtro) o durante 30 minutos (placas de evaporación instantánea) en un volumen final de 30 microlitros incluyendo los siguientes componentes: 300 nanogramos de GST-JAK2, Tris-HCl 20 mM, pH de

7.5, $MnCl_2$ 1.0 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, 3 microgramos/mililitro de poli(Glu,Tyr) 4:1, sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, y ATP 1.0 μM (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi). Los ensayos se terminan mediante la adición de 20 microlitros de EDTA 125 mM. La captura de los péptidos fosforilados mediante el método de enlace de filtro se lleva a cabo como sigue: 40 microlitros de la mezcla de reacción se transfieren a membranas Immobilon-PVDF previamente remojadas durante 5 minutos con metanol, se enjuagan con agua, luego se remojan durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5 por ciento, y se montan en un múltiple de vacío, con la fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta el vacío y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros de H_3PO_4 al 0.5 por ciento. Las membranas libres se remueven y se lavan 4 veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1.0 por ciento, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secarse a temperatura ambiente, de montarse en un marco de 96 pozos Packard TopCount, y de agregar 10 microlitros/pozo de Microscint. Las placas eventualmente se sellan y se cuentan en un contador de cintilación de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Bruselas, Bélgica).

Los ensayos para el método de placa de evaporación instantánea se llevan a cabo en un volumen total de 30 microlitros a temperatura ambiente en placas de evaporación instantánea convencionales de 96 pozos. La reacción se detiene después de 30 minutos mediante la adición de 20 microlitros de EDTA 125 mM. Las placas de ensayo se lavan entonces tres veces con suero regulado

con fosfato y se secan a temperatura ambiente. Las placas se sellan y se cuentan en un contador de cintilación de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS). Los valores IC_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición del compuesto ya sea por duplicado, en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 µM) o como la 8 IC_{50} de 8 puntos individuales, empezando en 10 µM, siguiendo con diluciones de 1:3. Con los compuestos de acuerdo con la invención, se pueden encontrar valores IC50 en el intervalo de 5 nM a 5 µM con los compuestos de la fórmula I.

De una manera alternativa, se hacen los siguientes ensayos:

1. Ensayos de cinasa JAK ("ensayos de lanza")

Se determina la actividad enzimática de JAK-2 o JAK-3 empleando una tecnología de transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo. La fosforilación de un sustrato peptídico biotinilado sintético (GGEEEEYFELVKKKK, SEQ ID NO: 3)) por cualquiera de JAK-2 o JAK-3 en la presencia de ATP, se cuantifica utilizando el anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio y estreptavidina-aloficocianina. Ambas enzimas JAK-2 y JAK-3 utilizadas en estos ensayos contienen el dominio de cinasa (dominio JH-1) de las proteínas de longitud completa y se utilizan como proteínas de fusión de S-transferasa de glutationa (GST).

Los inhibidores se disuelven en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las diluciones se preparan en sulfóxido de dimetilo al 90 por ciento seguidas por pasos de dilución adicionales según se requieran para

llevar a cabo la respuesta a la concentración de 8 puntos.

La mezcla de reacción consiste en 5 microlitros del compuesto diluido, 10 microlitros de regulador de ensayo, y 5 microlitros de dilución enzimática. Después de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de EDTA. Para la detección del producto, se agregan el anticuerpo anti-fosfotirosina y la estreptavidina-aloficocianina y, después de 60 minutos las muestras se miden en un EnVision 2102 Multilabel Reader (Perkin Elmer, Inc., Wellesley, MA, EUA, mencionado en lo siguiente como "PerkinElmer") con una longitud de onda de excitación de 320 nanómetros y de emisión de 665 nanómetros.

De una manera alternativa, los ensayos de cinasa se llevan a cabo como es descrito con detalle por Garcia-Echeverria y colaboradores [(2004), Cancer Cell; 5: 231-239] en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 minutos (método de enlace de filtro) o durante 30 minutos (placas de evaporación instantánea) en un volumen final de 30 microlitros incluyendo los siguientes componentes: GST-JAK-2 o GST-JAK-3, Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5, $MnCl_2$ 0-1.0 mM, $MgCl_2$ 1-10 mM, ditioeritritol 1 mM (DTT), 3 microgramos/mililitro de poli(Glu,Tyr) 4:1, sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento y ATP 1.0 µM (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi). Los ensayos se terminan mediante la adición de 20 microlitros de tetra-acetato de etilen-diamina 125 mM (EDTA). La captura de los péptidos fosforilados mediante el método de enlace de filtro se lleva a cabo como sigue: 40 microlitros de la mezcla de reacción se transfieren a

membranas Immobilon-PVDF previamente remojadas durante 5 minutos con metanol, se enjuagan con agua, luego se remojan durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5 por ciento, y se montan en un múltiple de vacío, con la fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta el vacío y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros H_3PO_4 al 0.5 por ciento. Las membranas libres se remueven y se lavan 4 veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1.0 por ciento, y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secarse a temperatura ambiente, de montarse en un marco de 96 pozos Packard TopCount (ahora PerkinElmer), y de agregar 10 microlitros/pozo de Microscint (PerkinElmer). Las placas eventualmente se sellan y se cuentan en un contador de cintilación de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Bruselas, Bélgica).

En estos ensayos, los compuestos de la invención tienen los valores IC50 de aproximadamente 0.1 a 1000 nM.

2. Ensayos de JAK-2 y JAK-3 (ensayos de cinasa de enlace de filtro/placa de evaporación instantánea):

Actividades enzimáticas: Las actividades enzimáticas se miden mezclando 10 microlitros de una solución del compuesto concentrada 3 veces con 10 microlitros de la mezcla de sustrato correspondiente (sustrato peptídico, ATP y [γ^{33}P]ATP), y las reacciones se inician mediante la adición de 10 microlitros de una solución concentrada 3 veces de GST-JAK-2 y GST-JAK-3 respectivamente, en regulador de ensayo. Las reacciones enzimáticas se detienen mediante la adición

de 20 microlitros de EDTA 125 mM. La incorporación de ^{33}P en los sustratos se cuantifica mediante el método de enlace de filtro (FB) o bien de placa de evaporación instantánea (FP):

Reacción de cinasa: Los ensayos se llevan a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 minutos (FB) en un volumen final de 30 microlitros incluyendo los siguientes componentes:

JAK-2: 200 nanogramos de GST-JAK-2, Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 1.0 mM, DTT 1 mM, 3 microgramos/mililitro de poli-EY, sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, y ATP 1.0 µM (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi);

JAK-3: 15 nanogramos de GST-JAK-3, Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, 3 microgramos/mililitro de poli-EY y ATP 3.0 µM (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 µCi);

Método de enlace de filtro: La captura de los péptidos fosforilados mediante el método de enlace de filtro se lleva a cabo como sigue: 40 microlitros de la mezcla de reacción detenida se transfieren a membranas Immobilon-PVDF (Millipore, Eschborn, Alemania) previamente remojadas durante 5 minutos con metanol, se enjuagan con agua, se remojan durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5 por ciento, y se montan en un múltiple de vacío, con la fuente de vacío desconectada. Después de mancharse, se conecta el vacío y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros de H_3PO_4 al 0.5 por ciento. Las membranas libres se remueven y se lavan 4 veces sobre un

agitador con H_3PO_4 al 1 por ciento, y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secarse, de montarse en un marco de 96 pozos Packard TopCount, y de agregar 10 microlitros/pozo de Microscint^{MR}. Las placas eventualmente se sellan y se cuentan en un contador de cintilación de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS).

Método de placa de evaporación instantánea: Para la captura de los sustratos fosforilados (60 minutos, temperatura ambiente), se utilizan placas de evaporación instantánea convencionales de 96 pozos (es decir, microplacas de poliestireno en donde el interior de cada pozo se recubre permanentemente con una capa delgada de cintilante basado en poliestireno). Las placas de ensayo se lavan entonces tres veces con suero regulado con fosfato y se secan a temperatura ambiente. Las placas se sellan y se cuentan en un contador de cintilación de microplacas (TopCount NXT, TopCount NXT HTS).

Cálculo de IC_{50}s: Se emplea una ecuación logística de 4 parámetros para calcular los valores IC50 (IDBS XLfit) del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 8 concentraciones (usualmente 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030,0.010 y 0.003 μM).

De preferencia, se utiliza el sistema de prueba como se describe en el Ejemplo 186.

De preferencia, se pueden encontrar valores IC50 en el intervalo de 0.1 nM a 10 μM, por ejemplo, desde menos de 3 nM hasta 5 μM, más preferiblemente de 0.1 nM a 1000 nM en los

sistemas de prueba anteriormente mencionados.

La actividad de los compuestos de la fórmula I también se puede determinar *in vivo:*

JAK-2 *in vivo*

El ensayo se puede llevar a cabo como es descrito por G. Wernig, T. Mercher, R. Okabe, R.L. Levina, B. H. Lee, D.G. Gilliland, Blood, Documento de Primera Edición, publicado en línea Febrero 14, 2006; DOI 10, 1182/blood-2005-12-4824.

Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica en especial contra los trastornos dependientes de la cinasa de proteína, en especial las enfermedades proliferativas mediadas por la actividad de la cinasa JAK2.

En adición, otras cinasas de proteína pueden ser inhibidas por los compuestos de la presente invención, tales como Tyk 2, c-src, Flt-3, KDR y otras, para cada uno de los cuales se conocen sistemas de prueba en la técnica.

La dosificación del ingrediente activo para aplicarse a un animal de sangre caliente depende de una variedad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la severidad de la condición que se vaya a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir,

contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración del fármaco dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, el equilibrio, y la eliminación de un fármaco. La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administrarse a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, es de preferencia de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 5 gramos, más preferiblemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1.5 gramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales, las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

Un compuesto de la fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, tomando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes escalonados o dados independientemente unos de otros, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos diferentes. Un compuesto de la fórmula I además o en adición, se puede administrar en especial para la terapia de tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia,

intervención quirúrgica, o una combinación de las mismas. Igualmente es posible la terapia a largo plazo, así como la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o inclusive terapia quimiopreventiva, por ejemplo en los pacientes en riesgo.

Por consiguiente, un compuesto de la fórmula I se puede utilizar con ventaja en combinación con otros compuestos anti-proliferativos. Estos compuestos anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de desacetilasa de histona; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de amino-peptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el

tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-demetoxi-geldanamicina, SC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array PioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compuestos anti-leucemio, inhibidores de reductasa de ribonucleótido, inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina, anticuerpos anti-proliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, de una manera alternativa o en adición, se pueden utilizar en combinación con otros planteamientos de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizantes. También, en el tratamiento anti-inflamatorio y/o anti-proliferativo, se incluye la combinación con fármacos anti-inflamatorios. También es posible la combinación con sustancias de fármaco anti-histamínicas, fármacos broncodilatadores, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) o antagonistas de los receptores de quimiocina.

El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de

estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. Formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. Fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. Anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. Letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. Amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al

nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. Clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. Fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo

bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX), daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada

ADRIBLASTIN ó ADRIAMYCIN. La epirrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "agente activo en microtúbulos", se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos o desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermolidas, colquicina, y epotilonas y sus derivados, por ejemplo epotilona B ó D, o derivados de la misma. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN RP. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La

discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en las Patentes Números WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461, y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, o nitrosourea (BCNU ó Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" o "inhibidores de "HDAC", se refiere a los compuestos que inhiben la desacetilasa de histona, y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye a los compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/22577, en especial N-hidroxi-3-[4-[[(2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial el ácido hidroxámico de suberoilanilida (SAHA).

El término "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se

limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU; capecitabina; gemcitabina; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada GEMZAR.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cis-platina, cis-platino, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen la actividad de una cinasa de proteína o de lípido" o la "actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido" u "otros compuestos anti-angiogénicos", como se utilizan en la presente, incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de cinasa de proteína tirosina y/o de cinasa de serina y/o treonina, o inhibidores de cinasa de lípido, por ejemplo:

a) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al

receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668, y GFB-111;

b) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

c) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de cinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora Trk, o los inhibidores de efrina B4;

e) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora Axl;

f) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Ret;

g) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Kit/SCFR, por ejemplo imatinib;

h) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las cinasas de tirosina receptoras C-kit - (parte de la familia PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo

imatinib;

i) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo, cinasa BCR-Abl), y mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; ó PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);

j) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la cinasa C de proteína (PKC) y de la familia Raf de cinasas de serina/treonina, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como los que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; PD184352 ó QAN697 (un inhibidor de P13K), o AT7519 (inhibidor de CDK);

k) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, tales como los

231

compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina que incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular (Mr <1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo, o de la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo ó bisustrato de quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-{[(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina);

l) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de factor de crecimiento epidérmico de las cinasas de tirosina receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ó hetero-dímeros) y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico, en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa de tirosina receptora de factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo el receptor de factor de crecimiento epidérmico, ErbB2, ErbB3, ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con los ligandos relacionados con el factor de

crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0,564,409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0,566,226, EP 0,787,722, EP 0,837,063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y en especial WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839), y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herpetin^{MR}), cetuximab (Erbitux^{MR}), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3, ó E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541; y

m) Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de c-Met, en especial los compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se enlazan con HGF.

Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen a los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionados con la inhibición de la cinasa de proteína o de lípido, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, ó CDC25, por ejemplo, ácido ocadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α-, γ-, ó δ-tocoferol, ó α-, γ-, ó δ-tocotrienol.

El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib, o un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo

bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben al objetivo de mamífero de la rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tales como sirolimus (Rapamucine®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o a interferones, por ejemplo interferón γ.

El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras, ó N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo un "inhibidor de farnesil-

transferasa", por ejemplo L-744832, DK8G557 ó R115777 (Zamestra).

El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

El término "inhibidor de aminopeptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la aminopeptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la aminopeptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade^{MR}) y MLN 341.

El término "inhibidor de metaloproteinasa de matriz" o ("inhibidor de MMP"), como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo el inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastato, y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato

(AG3340), metastato (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B ó AAJ996.

El término "compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de cinasa de tirosina tipo FMS, por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furansil-citosina (ara-c), y bisulfano; y los inhibidores de ALK, por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R), son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa receptora Flt-3R, por ejemplo PKC412, midostaurina, o un derivado de estaurosporina, SU11248, y MLN518.

El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda de proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo 17-alil-amino, 17-demetoxi-geldanamicina (17AAG), un

derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de HDAC.

El término "anticuerpos anti-proliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin^{MR}), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40), y anticuerpo 2C4. Anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la Fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con las terapias de leucemia convencionales, en especial en combinación con las terapias utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. En particular, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, el cual es el derivado de 2'-alfa-hidroxi-ribosa (arabinosida) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercapto-purina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de

los inhibidores de desacetilasa de histona (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como desacetilasas de histona. Los inhibidores de desacetilasa de histona específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,552,065, en particular, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-{2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

Antagonistas del receptor de somatostatina como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, tratan, o inhiben el receptor de somatostatina, tales como octreotida, y SOM230.

Planteamientos que dañan las células tumorales se refieren a planteamientos tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien como partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación y se conoce en este campo. Véase Hellman, Principles of Radiation

Therapy, Cancer, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita y colaboradores, Editores, 4ª Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).

El término "aglutinantes EDG" como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de los linfocitos, tales como FTY720.

El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" se refiere a los análogos de nucleósido de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina arabinosida (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercapto-purina (en especial en combinación con ara-C contra leucemia linfocítica aguda) y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son en especial hidroxiurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy y colaboradores, *Acta Oncologica*, Volumen 33, Número 8, páginas 953-961 (1994).

El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina" como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,461,076.

También se incluyen en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales del factor de crecimiento endotelial vascular que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-

metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y en la Patente Europea Número EP 0 769 947; aquéllos descritos por Prewett y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 59, páginas 5209-5218 (1999); Yuan y colaboradores, *Proc Natl Acad Sci EUA*, Volumen 93, páginas 14765-14770 (1996); Zhu y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 58, páginas 3209-3214 (1998); y Mordenti y colaboradores, *Toxicol Pathol*, Volumen 27, No. 1, páginas 14-21 (1999); en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 79, páginas 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 88, páginas 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular o anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, rhuMAb y RHUFab, aptámero del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2 Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin^{MR}).

La terapia fotodinámica, como se utiliza en la presente, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de la terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con

los compuestos, tales como, por ejemplo, VISUDYNE y porfímero de sodio.

Esteroides angiostáticos, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-α-epihidrocotisol, cortexolona, 17α-hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxi-corticosterona, testosterona, estrona, y dexametasona.

Implantes que contienen corticosteroides se refiere a compuestos, tales como, por ejemplo, fluocinolona, dexametasona.

"Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, de preferencia linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-sentido o derivados de oligonucleótidos; shRNA o siRNA; o compuestos varios, o compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

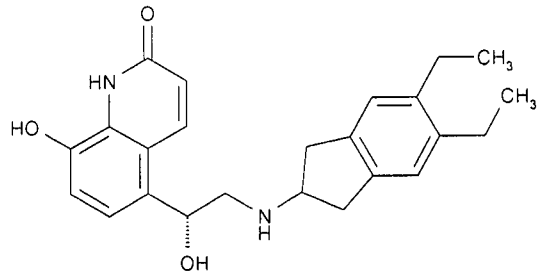
Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, o anti-histamínicas, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un compuesto de la

invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con, o después de la otra sustancia de fármaco. De conformidad con lo anterior, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describe anteriormente en la presente, con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria o anti-histamínica, estando el compuesto de la invención y esta sustancia de fármaco en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, los agonistas del receptor glucocorticoide no esteroidales, tales como aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; los antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700; los antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; los inhibidores de PDE4, tales como cilomilast

(Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(MR) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquéllos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/ 018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; los agonistas de A2a, tales como aquéllos que se dan a conocer en las Patentes Números EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/ 039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; los antagonistas de A2b, tales como aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298; y los agonistas del adreno-receptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina,

salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos del mismo, en especial un compuesto de la fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, y también los compuestos de la Publicación Internacional Número WO 04/033412.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen los compuestos anti-colinérgicos o anti-muscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en las Patentes Números WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas adecuadas

incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina así como aquéllas que se dan a conocer en las Patentes Números WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), y los antagonistas de CCR-5 descritos en las Patentes Números US 6166037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los agentes terapéuticos para la posible combinación son en especial uno o más compuestos anti-proliferativos, citostáticos, o citotóxicos, por ejemplo uno o varios agentes seleccionados a partir del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una cinasa de proteína, en especial de una cinasa de proteína serina/treonina, tal como la

cinasa C de proteína, o de una cinasa de proteína tirosina, tal como la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, Iressa®, la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, PTK787 o Avastin®, o la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, STI571 (Glivec®), una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF-ß o IFN-ß, un inhibidor de aromatasa, por ejemplo, letrozol (Femara®) o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, tales como irinotecano, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, por ejemplo, paclitaxel o una epotilona, agentes alquilantes, anti-metabolitos anti-proliferativos, tales como gemcitabina o capecitabina, compuestos de platina, tales como carboplatina o cis-platina, bisfosfonatos, por ejemplo, AREDIA® o ZOMETA®, y anticuerpos monoclonales, por ejemplo, contra HER2, tales como trastuzumab.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia.

Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula I, se

pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

"Combinación", significa una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada, en donde se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) y un componente de combinación independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, en especial en donde estos intervalos de tiempo permitan que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico.

La invención también proporciona una preparación farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, o un hidrato o solvato del mismo, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica es a los ojos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente

farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional mezclándose con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, en especial una cantidad efectiva en el tratamiento de una de las enfermedades anteriormente mencionadas (= trastornos), de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y los cuales pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Para administración oral, se pueden utilizar en especial tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Las tabletas también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, de trigo, o de arroz, gelatina, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona, y si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, tintes, saborizantes, y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones parenteralmente administrables o en la forma de soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas

se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. Las presentes composiciones farmacéuticas, las cuales, si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución, o liofilización, y comprenden de aproximadamente el 1 por ciento al 99 por ciento, en especial de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento de los ingredientes activos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para utilizarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal, en especial para el tratamiento de una enfermedad mencionada en la presente, más especialmente en un paciente que requiera dicho tratamiento.

Adicionalmente, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la cinasa JAK-2 y/o JAK-3, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos anteriormente, en especial en una cantidad efectiva contra esta enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho

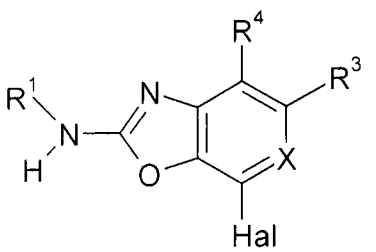
tratamiento.

Adicionalmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, la cual comprende una dosis efectiva en el tratamiento de esta enfermedad, de un compuesto de la fórmula I como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (= material portador).

Procesos de Fabricación

Un compuesto de la fórmula I se puede preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención, en donde, por consiguiente, forman nuevos procesos, son conocidos por sí mismos: de preferencia, un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula I comprende cualquiera de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



(II)

en donde X, R^1, R^3 y R^4 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, en especial bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico de la fórmula III:

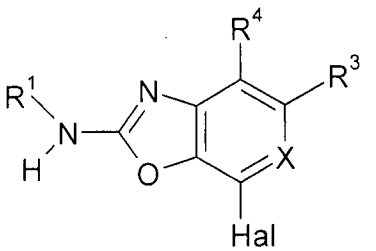
R^2-$B(OH)_2$ (III)

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula I,

o un derivado reactivo del mismo,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



(II)

en donde X, R^1, R^3 y R^4 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, en especial bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Stille, con un compuesto de organoestaño de la fórmula III*:

R^2-$Sn(alk)_3$ (III*)

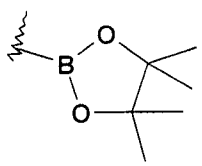
en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula I, y alk es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

y, si se desea, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente del mismo, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se pueda obtener de un compuesto de la

fórmula I de uno o más isómeros diferentes que se puedan obtener de la fórmula I.

La reacción a) de preferencia tiene lugar bajo condiciones de Suzuki(-Miyaura), es decir, mediante acoplamiento cruzado de organoboranos catalizado por paladio, mediante la reacción del compuesto que lleva halógeno de la fórmula II con el ácido borónico de la fórmula III, o un derivado reactivo del mismo.

Un derivado reactivo de un ácido borónico de la fórmula III es de preferencia uno en donde, en lugar de los grupos hidroxilo en el átomo de boro, está presente una fracción de arilo, alquenilo, o en especial alquilo, o en donde los grupos OH están presentes en una forma puenteada, por ejemplo, junto con el átomo de boro, formando un grupo de la fórmula (A):



(A).

La reacción de preferencia tiene lugar en una mezcla de un solvente aprótico polar, tal como dimetil-formamida (DMF) o tetrahidrofurano, y agua, en la presencia de un catalizador para el acoplamiento cruzado, en especial un catalizador de metal noble, de preferencia un catalizador de paladio, tal como un complejo de paladio(II), por ejemplo dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio, a una temperatura preferida en el intervalo de 60°C a 130°C, por ejemplo, a aproximadamente

80°C; o de acuerdo con otro método preferido, en un solvente de éter, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxi-etano, en la presencia de un catalizador para el acoplamiento cruzado, en especial un catalizador de metal noble, de preferencia un complejo de paladio(0), por ejemplo tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), en la presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, si se desea en la presencia de un ligando apropiado, tal como 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (SPhos), a una temperatura preferida en el intervalo de 60°C a 150°C, de preferencia de 70°C a 110°C; si se requiere, conducir la reacción en un recipiente sellado (por ejemplo, un reactor sellado) si se excede el punto de ebullición de la mezcla de reacción, y en especial si el calentamiento se efectúa mediante excitación de microondas. De preferencia, se excluye el oxígeno, por ejemplo, mediante la presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno o en especial argón.

La reacción b) dada anteriormente es en donde, en la fórmula III* alk es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente metilo, de preferencia se conduce bajo condiciones de acoplamiento de Stille, o en analogía a las mismas, de preferencia en un solvente polar apropiado, tal como N,N-dimetil-acetamida o N,N-dimetil-formamida, un éter, tal como tetrahidrofurano o dimetoxi-etano, y/o una mezcla de dos o más de estos solventes, en la presencia de un catalizador de paladio, en especial un complejo de paladio(0), por ejemplo tetraquis-trifenil-

254

paladio, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de 80°C a 160°C, si se requiere, conducir la reacción en un recipiente sellado (por ejemplo, un reactor sellado o un recipiente de microondas) si se excede el punto de ebullición de la mezcla de reacción, y/o en especial si (como es una modalidad preferida) el calentamiento se efectúa mediante excitación de microondas.

Donde se dan temperaturas anteriormente en la presente o más adelante en la presente, se debe agregar "aproximadamente", debido a que son tolerables las desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo, las variaciones de ±10 por ciento.

Grupos Protectores

Si se protegen o se necesitan proteger uno o más grupos funcionales diferentes, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, sulfhidrilo o similares en un material de partida de la fórmula II o III o cualquier otro precursor, debido a que no deban tomar parte en la reacción o no deban alterar la reacción, éstos son los grupos que se utilizan normalmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son los grupos que ya no están presentes en los compuestos finales una vez que se remueven, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido empleado en la presente, es decir, los grupos que se agregan a un material de partida o en una etapa intermedia y se remueven para obtener un compuesto final. También en el caso de las conversiones de un

compuesto de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, se pueden introducir y remover los grupos protectores, si esto es útil o se requiere.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos*

256

de química orgánica), Houben Weil, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhidrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Reacciones y Conversiones Opcionales

Un compuesto de la fórmula I se puede convertir en un compuesto diferente de la fórmula I.

Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 o en especial R^2 lleva un sustituyente de amino o amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, el amino se puede convertir en acil-amino, por ejemplo, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino o alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, mediante la reacción con un haluro de alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono o un haluro de alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo correspondiente, por ejemplo, un cloruro correspondiente, en la presencia de una base de nitrógeno terciario, tal como trietil-amina o piridina, en ausencia o en la presencia de un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 o en especial R^2 lleva un sustituyente de ciano, el ciano se puede convertir hasta un grupo amino-metilo, por ejemplo, mediante hidrogenación en la

presencia de un catalizador de metal apropiado, tal como Níquel de Raney o Cobalto de Raney, en un solvente apropiado, por ejemplo, un alcanol inferior, tal como metanol y/o etanol, por ejemplo a temperaturas en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 o en especial R^2 lleva un sustituyente de carboxilo (COOH), éste último se puede convertir en un grupo amida, por ejemplo, un grupo N-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbamoílo, mediante la reacción con la amina correspondiente, por ejemplo, en la presencia de un agente de acoplamiento, que forma un derivado reactivo preferido del grupo carboxilo *in situ*, por ejemplo diciclohexil-carbodi-imida/1-hidroxi-benzo-triazol (DCC/HOBT); cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOPCl); tetrafluoro-borato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TPTU); tetrafluoro-borato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU); hexafluoro-fosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), hexafluoro-fosfato de O-(1H-6-cloro-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida / hidroxi-benzotriazol o / 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt) o HOAt solo, o con (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina. Para una revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, véase por ejemplo, Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463. La mezcla de reacción de preferencia se agita a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y 50°C, en

especial entre 0°C y 30°C, por ejemplo, a temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 o en especial R^2 lleva dos grupos amino vicinales, los dos átomos de nitrógeno de los dos grupos amino se pueden puentear mediante un grupo -CH= (formando de esta manera, junto con los dos átomos de carbono que enlazan los grupos amino originales y el enlace entre ellos, un anillo de 1H-imidazolo templado a R^1 o R^2); por ejemplo, (diamino vicinal)-fenilo se puede convertir en benzo-imidazolilo de acuerdo con este método. La reacción de preferencia tiene lugar haciendo reaccionar primeramente el compuesto de la fórmula I que lleva los dos grupos amino vicinales, con ácido fórmico, por ejemplo, en la presencia de un agente de acoplamiento como se menciona en el párrafo anterior, tal como clorhidrato de EDC, una base, tal como N,N-dimetil-amino-piridina (DMAP) y de preferencia un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente, convirtiendo de esta manera uno (en especial en la posición *para*) de los grupos amino vicinales en un grupo formil-amino. En un segundo paso, los grupos amino y formil-amino se hacen reaccionar entonces para obtener –N=C-N- mediante calentamiento en la presencia de un ácido, en especial ácido acético, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de 50°C a 110°C, por ejemplo a aproximadamente 100°C.

Observe que el intermediario con el grupo formil-amino que se puede obtener mediante la primera reacción en el párrafo anterior

254

también es un compuesto de la fórmula I, de tal manera que esta primera reacción también es una reacción de conversión de acuerdo con la invención.

Se pueden preparar sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo formador de sales, de una manera conocida por sí misma. De esta manera, se pueden obtener sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihaluro de un compuesto de la fórmula I) se puede convertir también en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohaluro); esto se puede hacer mediante calentamiento hasta obtener una fusión, o, por ejemplo, mediante calentamiento como un sólido bajo un alto vacío a una temperatura elevada, por ejemplo de 130°C a 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula de un compuesto de la fórmula I.

Las sales normalmente se pueden convertir hasta los compuestos libres, por ejemplo, mediante el tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, por medio

de métodos de separación adecuados. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en un compuesto de la fórmula I mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

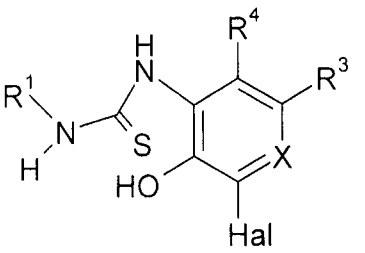
Se debe enfatizar que también pueden tener lugar reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo al nivel de los intermediarios apropiados (y por lo tanto, son útiles en la preparación de los materiales de partida correspondientes).

Materiales de Partida:

Los materiales de partida de las fórmulas II y III, así como otros materiales de partida mencionados en la presente, por ejemplo, más adelante, se pueden preparar de acuerdo con, o en analogía a, los métodos que son conocidos en este campo, se conocen en la técnica, y/o están comercialmente disponibles. Los materiales de partida novedosos, así como los procesos para su preparación, de la misma manera son una modalidad de la presente invención. En las modalidades preferidas, se utilizan los materiales de partida y se selecciona la reacción, de tal manera que se haga posible la obtención de los compuestos preferidos.

En los materiales de partida (incluyendo los intermediarios), los cuales también se pueden utilizar y/u obtener como sales cuando sea apropiado y conveniente, R^1, R^2, R^3, R^4 y X son de preferencia como se definen para un compuesto de la fórmula I. Hal es halógeno, en especial cloro o bromo.

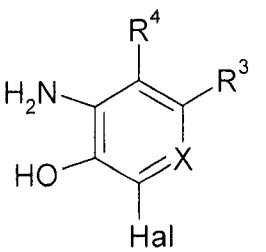
Un compuesto de la fórmula II se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de tiourea de la fórmula IV:



(IV)

bajo ciclación en la presencia de un cloruro de sulfonilo orgánico, tal como cloruro de toluen-4-sulfonilo, en un solvente apropiado, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, en la presencia de agua y una base, tal como hidróxido de sodio, a temperaturas en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de tiourea de la fórmula IV, por ejemplo, a partir de un amino-fenol de la fórmula V:



(V)

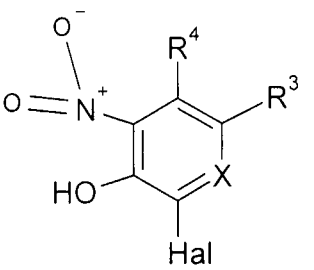
mediante su reacción con un isotiocianato de la fórmula VI:

962

R^1-N=C=S (VI)

por ejemplo, en un solvente apropiado, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas, por ejemplo, en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

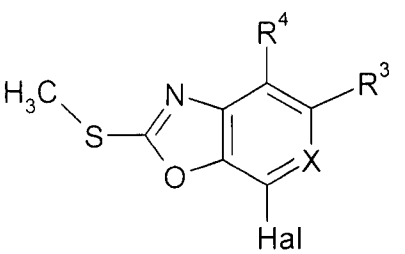
Un compuesto de la fórmula V por ejemplo, se puede preparar mediante la reducción de un compuesto de nitro de la fórmula VII:



(VII)

por ejemplo, con hidrógeno en la presencia de un catalizador, tal como Níquel de Raney (Ra-Ni) o Cobalto de Raney o similar, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, y/o un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas, por ejemplo, en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

De una manera alternativa, se puede preparar un compuesto de la fórmula II mediante la reacción de un compuesto de metil-sulfanilo de la fórmula VIII:



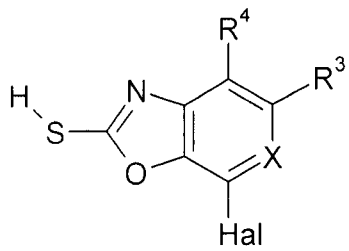
(VIII)

con una amina de la fórmula IX:

$$R^1NH-- \qquad (IX)$$

por ejemplo, sin solvente (por ejemplo, en una fusión o mediante la disolución del compuesto de la fórmula VIII en la amina de la fórmula (IX) a una temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 50°C a 150°C, por ejemplo, a aproximadamente 100°C. Esta reacción de preferencia se puede conducir en la presencia de un agente capaz de oxidar el metan-sulfanilo en el anillo de oxazol hasta el metan-sulfinilo, por ejemplo, en la presencia de un peróxido, tal como ácido m-cloro-perbenzoico, y un solvente apropiado, tal como diclorometano, de preferencia a temperaturas en el intervalo de 0°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula VIII por ejemplo, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de tiol de la fórmula X:



(X)

en un solvente apropiado, por ejemplo, una amida del ácido dialquil-carboxílico, tal como dimetil-formamida, en la presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino (tal como potasio), a temperaturas, por ejemplo, en el intervalo de -20°C a 50°C, por ejemplo, a aproximadamente la temperatura ambiente, con

un haluro de metilo, por ejemplo, yoduro de metilo.

Un compuesto de la fórmula X por ejemplo, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula V descrito (y que se puede obtener como) anteriormente, mediante su reacción con un etil-xantogenato de metal alcalino, tal como etil-xantogenato de potasio, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, de preferencia a una temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 50°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo, bajo reflujo.

Un compuesto de la fórmula III* por ejemplo, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula XI:

$$R^2\text{-Hal} \qquad (XI)$$

en donde Hal es halógeno, en especial bromo, mediante la reacción con un hexa-alquil-estaño, en especial hexa-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-estaño, por ejemplo, hexametil-estaño, en un solvente apropiado, tal como tolueno, y un catalizador de metal noble acostumbrado, tal como tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio, de preferencia a una temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 50°C a 150°C.

Otros materiales de partida, por ejemplo, aquéllos de la fórmula VI, VII, IX, X y XI, son conocidos en la materia, se pueden preparar de acuerdo con, o en analogía a, los métodos que son conocidos en este campo o en analogía a los métodos descritos en los Ejemplos, y/o están comercialmente disponibles.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin

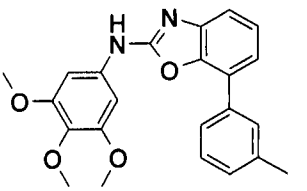
limitar su alcance.

Si no se indica de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Las abreviaturas empleadas son:

Ac	Acetato
Ahx	Ácido amino-hexanoico
Brij 35	Lauril-éter de polioxietileno(23) (marca comercial registrada de ICI Americas, Inc.)
BSA	Albúmina de suero bovino
DMAP	N,N-dimetil-amino-piridina
DMF	Dimetil-formamida
DTT	Ditioeritritol
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EDC	1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida
EDTA	Tetra-acetato de etilen-diamina
Et_3N	Trietil-amina
EtOAc	Acetato de etilo
FITC	Fracción de fluoresceína derivada de Isotiocianato de fluoresceína
h	Hora(s)
Hepes	Ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etan-sulfónico
HOBT	1-hidroxi-benzo-triazol
MeOH	Metanol

min	Minuto(s)
MS	Espectrometría de masas
Ra-Ni	Níquel de Raney
R_t	Tiempo de retención
RT	Temperatura ambiente
sat.	Saturado (a temperatura ambiente)
TFA	Ácido trifluoro-acético
THF	Tetrahidrofurano
Tween 20	Monolaurato de sorbitán de polioxietileno(20) (ICI Americas, Inc.)

Ejemplo 1: (7-m-tolil-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.



0.12 gramos (0.316 milimoles) de (7-bromo-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina y 0.048 gramos (0.353 milimoles) de ácido 3-tolil-borónico se disuelven en 4 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano, se agrega una solución de 0.1 gramos (0.95 milimoles) de Na_2CO_3 (en 0.5 mililitros de agua), y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el objeto de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (76 miligramos, 0.064 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 100°C ó durante 3 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se

vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano: EtOAc = 3:1 => 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo, p.f. 153-155°C. R_t = 2.54 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto). MS: 391 $(M+1)^+$; p.f. 155-158°C.

Los materiales de partida se pueden preparar como sigue:

a) (7-Bromo-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

A una suspensión de 0.798 miligramos (1.93 milimoles) de 1-(3-bromo-2-hidroxi-fenil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tiourea en 8 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 0.197 gramos (4.8 milimoles) de NaOH (en 5 mililitros de agua) y 0.419 gramos (2.12 milimoles) de cloruro de toluen-4-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Entonces la mezcla de reacción se concentra al vacío. Al residuo, se le agregan EtOAc y una solución saturada de NaCl, y las capas se separan. La capa de agua se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se agita en dietil-éter, se filtra, y se seca para proporcionar el compuesto del título.

b) 1-(3-Bromo-2-hidroxi-fenil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tiourea.

Una mezcla de 0.376 gramos (2.0 milimoles) de 2-amino-6-bromo-fenol y 0.46 gramos (2.0 milimoles) de 3,4,5-trimetoxi-isotiocianato en 10 mililitros de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío, seguido por la adición de tolueno y concentración. La adición de tolueno y la evaporación se repiten una vez más, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café.

c) 2-Amino-6-bromo-fenol.

5 gramos (22.9 milimoles) de 2-nitro-6-bromo-fenol (Fluka 67211) se hidrogenan en la presencia de 0.1 gramos de Níquel de Raney (B113W EtOH, Degussa) en 100 mililitros de tetrahidrofurano:MeOH = 1:1, durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano: EtOAc = 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite rojizo, el cual se solidifica lentamente.

Empleando los mismos métodos sintéticos que se describen en el Ejemplo 1, la reacción de la (7-bromo-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina y el derivado de ácido borónico apropiado conduce a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 2: (7-Fenil-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.47 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros,

detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 377 $(M+1)^+$; p.f. 182-185°C.

Ejemplo 3: (7-Piridin-3-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.80 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 378 $(M+1)^+$; p.f. 165-170°C.

Ejemplo 4: [7-(3-Metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.45 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 407 $(M+1)^+$; p.f. 167-170°C.

Ejemplo 5: [7-(2-Metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.40 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 407 $(M+1)^+$; p.f. 185-187°C.

Ejemplo 6: [7-(3-Hidroxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.22 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 393 $(M+1)^+$.

Ejemplo 7: [7-(4-Metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.44 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 407 $(M+1)^+$; p.f. 179-182°C.

Ejemplo 8: (7-Isoquinolin-4-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.90 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 428 $(M+1)^+$; p.f. 201-203°C.

Ejemplo 9: [7-(3-Cloro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.60 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por

ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 411 (M+1, $^{35}Cl)^+$; p.f. 199-201°C.

Ejemplo 10: [7-(3-Amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.88 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 392 $(M+1)^+$; p.f. 145-170°C.

Ejemplo 11: [7-(4-Amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.86 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 392 $(M+1)^+$; p.f. 192-196°C.

Ejemplo 12: [7-(6-Metoxi-piridin-3-il)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.31 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 408 $(M+1)^+$; p.f. 192-193°C.

Ejemplo 13: [7-(3-Amino-4-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.94 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 406 $(M+1)^+$; p.f. 188-190°C.

Ejemplo 14: [7-(2-Amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.06 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 392 $(M+1)^+$

Ejemplo 15: (7-Quinolin-6-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.91 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 428 $(M+1)^+$; p.f. 187-190°C.

Ejemplo 16: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida.

R_t = 2.08 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 420 $(M+1)^+$; p.f. >280°C.

Ejemplo 17: [7-(4-Metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.26 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 455 $(M+1)^+$; p.f. 205-207°C.

Ejemplo 18: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida.

R_t = 2.16 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 456 $(M+1)^+$; p.f. 247-252°C.

Ejemplo 19: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzonitrilo.

R_t = 2.42 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 402 $(M+1)^+$; p.f. 222-223°C.

Ejemplo 20: [7-(2H-Pirazol-3-il)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.00 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de

CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 367 $(M+1)^+$; p.f. 185-189°C.

Ejemplo 21: N-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida.

R_t = 2.26 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 470 $(M+1)^+$; p.f. 260-262°C.

Ejemplo 22: N,N-Dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida.

R_t = 2.39x minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 484 $(M+1)^+$; p.f. 230-233°C.

Ejemplo 23: {7-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 2.36 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 526 $(M+1)^+$; p.f. 201-203°C.

Ejemplo 24: N-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-

oxazol-7-il]-benzamida.

R_t = 2.13 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 434 $(M+1)^+$; p.f. 258-259°C.

Ejemplo 25: N,N-Dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida.

R_t = 2.19 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 448 $(M+1)^+$; p.f. >280°C.

Ejemplo 26: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metan-sulfonamida.

Una mezcla de 0.12 gramos (0.307 milimoles) de [7-(4-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (ejemplo 11) y 0.041 gramos (0.36 milimoles) de cloruro de metan-sulfonilo en 6 mililitros de piridina, se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución de NaOH 0.1N y agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cristalización a partir de diclorometano/dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como cristales grisáceos.

R_t = 2.22 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 470 $(M+1)^+$; p.f. 222-225°C.

Ejemplo 27: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-acetamida.

Una mezcla de 0.075 gramos (0.1927 milimoles) de [7-(4-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (ejemplo 11), 0.027 mililitros de trietil-amina y 0.016 gramos (0.199 milimoles) de cloruro de acetilo en 4 mililitros de diclorometano, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como cristales color naranja.

R_t = 2.16 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 434 $(M+1)^+$; p.f. 265-270°C.

Empleando las mismas condiciones de reacción, se prepara el siguiente ejemplo a partir de la [7-(3-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (Ejemplo 10):

Ejemplo 28: N-{3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-acetamida.

R_t = 2.21 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 434 $(M+1)^+$; p.f. 170-172°C.

Ejemplo 29: [7-(4-Amino-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

A una solución de 0.117 gramos (0.291 milimoles) de 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzonitrilo (ejemplo 19) en 5 mililitros de MeOH (MeOH contiene NH_3 al 5 por ciento), se le agregan 5 mililitros de tetrahidrofurano y 30 miligramos de Níquel de Raney (B113W EtOH, Degussa). Entonces esta mezcla se hidrogena bajo una presión normal durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cristalización a partir de diclorometano/dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color gris claro.

R_t = 1.85 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 406 $(M+1)^+$; p.f. 208-211°C.

Ejemplo 30: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-acetamida.

Una mezcla de 0.070 gramos (0.173 milimoles) de [7-(4-amino-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (ejemplo 29), 1 mililitro de piridina, y 0.016 gramos (0.199 milimoles) de cloruro de acetilo, se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución de NaOH 0.1N, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío y se co-evapora dos veces con tolueno. El residuo se purifica mediante cristalización a partir de diclorometano/dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café claro.

R_t = 2.12 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 448 $(M+1)^+$; p.f. 237-239°C.

Ejemplo 31: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-metan-sulfonamida.

Una mezcla de 0.10 gramos (0.247 milimoles) de [7-(4-amino-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (ejemplo 29) y 0.037 gramos (0.32 milimoles) de cloruro de metan-sulfonilo en 4 mililitros de piridina, se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se

extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución de NaOH 0.1N y agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío y se co-evapora dos veces con tolueno. El residuo se purifica mediante cristalización a partir de diclorometano, para proporcionar el compuesto del título como cristales grisáceos.

R_t = 2.20 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 474 $(M+1)^+$.

Empleando los métodos sintéticos descritos en los Ejemplos 29 y 30, se preparan los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 32: [7-(3-Amino-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.86 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 406 $(M+1)^+$; p.f. 145-150°C.

Ejemplo 33: N-{3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-acetamida.

R_t = 2.16 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 448 $(M+1)^+$;

p.f. 203-204°C.

Ejemplo 34: Metil-amida del ácido 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-tiofen-2-carboxílico.

Una mezcla de 0.04 gramos (0.083 milimoles) del ácido 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-tiofen-2-carboxílico, 0.025 gramos (0.127 milimoles) de EDC-HCl, 0.016 gramos (0.128 milimoles) de DMAP, 0.83 mililitros (1.7 milimoles) de una solución de metil-amina en tetrahidrofurano (2M), 0.012 gramos (0.088 milimoles) de HOBt, y 4 mililitros de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Entonces, se agrega EtOAc a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lava con agua (2 veces), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano:EtOAc = 1:2), seguido por cristalización a partir de diclorometano/dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título como cristales grisáceos.

R_t = 2.15 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 440 $(M+1)^+$; p.f. 260-262°C.

El material de partida del ácido 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-tiofen-2-carboxílico se prepara a partir del pinacol-éster del ácido 2-carboxi-tiofen-4-borónico, como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 35: [7-(1H-Benzo-imidazol-5-il)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

Una solución de 0.182 gramos (0.243 milimoles) de N-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-formamida en 3 mililitros de ácido acético, se agita a 100°C durante 1 hora. Entonces, se agrega EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con una solución de NaOH 4N (2 veces) y con agua (2 veces), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc => EtOAc:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja.

R_t = 1.86 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 417 $(M+1)^+$; p.f. 150-156°C.

El material de partida de N-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-formamida se prepara como sigue:

Una mezcla de 0.16 gramos (0.228 milimoles) de 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-1,2-diamina, 0.068 gramos (0.346 milimoles) de EDC-HCl, 0.043 gramos (0.345 milimoles) de DMAP, 0.012 gramos (0.27 milimoles) de ácido fórmico, y 7 mililitros de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía

(gel de sílice, EtOAc: MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

La 4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-1,2-diamina se prepara a partir de la 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencen-1,2-diamina como se describe en el Ejemplo 1.

La 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencen-1,2-diamina se prepara a partir de la 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil-amina comercialmente disponible empleando el método de reducción de nitro catalizada por Níquel de Raney descrito en el Ejemplo 1 (paso c).

Ejemplo 36: [4-(4-Amino-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

0.082 gramos (0.209 milimoles) de (4-bromo-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina y 0.04 gramos (0.22 milimoles) del ácido (4-amino-fenil)-borónico se disuelven en 3 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano, se agrega una solución de 0.044 gramos (0.425 milimoles) de Na_2CO_3 (en 0.6 mililitros de agua), y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el objeto de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0.0259 gramos, 0.021 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 100°C o durante 83 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el

filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano => EtOAc) y recristalización a partir de diclorometano/dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título.

R_t = 1.70 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 393 $(M+1)^+$; p.f. 148-151°C.

Los materiales de partida se pueden preparar como sigue:

a) (4-Bromo-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

0.6 gramos (2.61 milimoles) de 4-bromo-2-metil-sulfanil-oxazolo-[5,4-c]-piridina se calientan a 100°C hasta licuarse, entonces se agregan 0.977 gramos (5.23 milimoles) de 3,4,5-trimetoxi-anilina en pequeñas porciones con agitación. La agitación se continúa durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano => EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

b) 4-Bromo-2-metil-sulfanil-oxazolo-[5,4-c]-piridina

Una mezcla de 1.21 gramos (5.24 milimoles) de 4-bromo-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-tiol, 0.8 gramos (5.76 milimoles) de K_2CO_3, 0.9 gramos (6.28 milimoles) de MeI en 12 mililitros de dimetil-formamida, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se vierte en agua y se extrae 2 veces

con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo.

c) 4-Bromo-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-tiol

1.34 gramos (7.09 milimoles) de 4-amino-2-bromo-piridin-3-ol se disuelven en 13 mililitros de EtOH, y se agregan 1.86 gramos (11.3 milimoles) de etil-xantogenato de potasio. Esta mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se agregan 5 mililitros de agua. Con la adición de ácido acético, se ajusta un pH de 5. El producto se empieza a cristalizar y se filtra, se lava 2 veces con agua, y se seca, para proporcionar el compuesto del título.

d) 4-Amino-2-bromo-piridin-3-ol

Una solución de 5.3 gramos (22.7 milimoles) de 2-bromo-4-nitro-piridin-3-ol en 100 mililitros de MeOH:THF = 1:2, se hidrogena en la presencia de 0.5 gramos de Pt/C (al 5 por ciento, Engelhard 4709). La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido color café.

e) 2-Bromo-4-nitro-piridin-3-ol

A una solución de 13 gramos (73.2 milimoles) de 2-bromo-3-piridinol (Fluka 18292) en 40 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, se le agregan 5.1 mililitros (74 milimoles) de ácido

nítrico (65%) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 12 horas, entonces se vierte en agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc) para proporcionar 5.3 gramos del 2-bromo-4-nitro-piridin-3-ol y 2 gramos del 2-bromo-6-nitro-piridin-3-ol.

Empleando los mismos métodos sintéticos que se describen en el Ejemplo 36, la reacción de la (4-bromo-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina y el derivado de ácido borónico apropiado, conduce a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 37: [4-(3-Amino-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

R_t = 1.63 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 393 $(M+1)^+$; p.f. 120-126°C.

Ejemplo 38: 4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-4-il]-bencen-sulfonamida.

R_t = 1.71 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 457 $(M+1)^+$; p.f. >280°C.

Utilizando el derivado de isotiocianato apropiadamente sustituido en los métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1 (paso b), se obtienen los siguientes derivados:

Ejemplo 39: [7-(3-Metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina. (A partir del 4-morfolino-fenil-isotiocianato)

R_t = 2.14 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 402 $(M+1)^+$; p.f. 180-182°C.

Ejemplo 40: [7-(4-Amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina. (A partir del 4-morfolino-fenil-isotiocianato)

R_t = 1.65 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 387 $(M+1)^+$; p.f. 241-243°C.

Ejemplo 41: N-{4-[2-(4-Morfolin-4-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metan-sulfonamida. (A partir del 4-morfolino-fenil-isotiocianato)

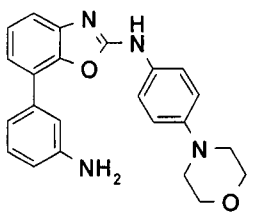
R_t = 1.94 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 387 $(M+1)^+$; p.f. 258-265°C.

Ejemplo 42: [7-(3-Amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina. (A partir del 4-(5-isotiocianato-piridin-2-il)-morfolina)

R_t = 1.576 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 388 $(M+1)^+$; p.f. 235-237°C.

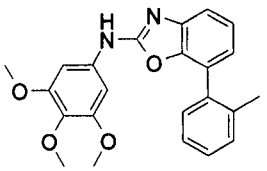
Los siguientes compuestos se preparan en analogía a los métodos descritos en la presente:

Ejemplo 43: [7-(3-Amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina:



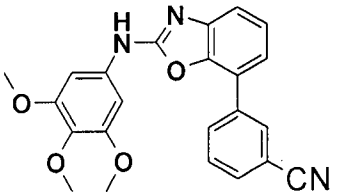
R_t = 1.66 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 387 $(M+1)^+$.

Ejemplo 44: (7-o-tolil-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



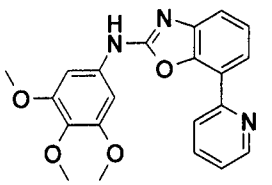
R_t = 2.53 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 391 $(M+1)^+$.

Ejemplo 45: 3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzonitrilo:



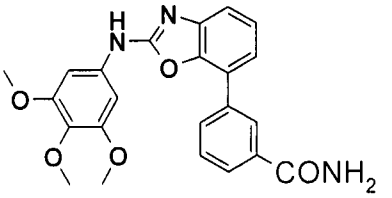
R_t = 2.43 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 402 $(M+1)^+$.

Ejemplo 46: (7-Piridin-2-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



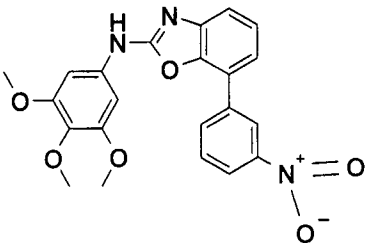
R_t = 1.87 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 378 $(M+1)^+$.

Ejemplo 47: 3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida:



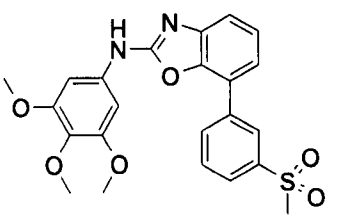
R_t = 2.12 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 420 $(M+1)^+$.

Ejemplo 48: [7-(3-Nitro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



R_t = 2.49 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 422 $(M+1)^+$.

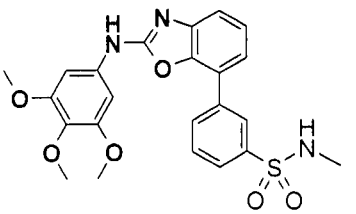
Ejemplo 49: [7-(3-Metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



R_t = 2.28 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros,

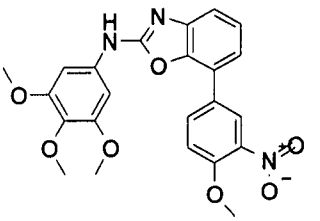
detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 455 $(M+1)^+$.

Ejemplo 50: N-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida:



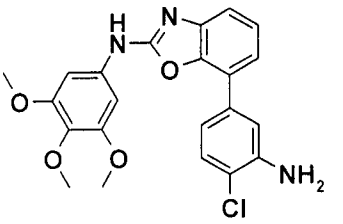
R_t = 2.29 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 470 $(M+1)^+$.

Ejemplo 51: [7-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



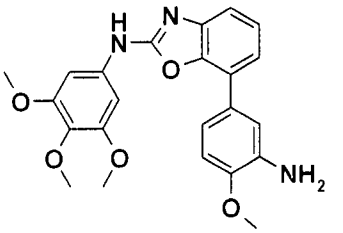
R_t = 2.45 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 452 $(M+1)^+$.

Ejemplo 52: [7-(3-Amino-4-cloro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



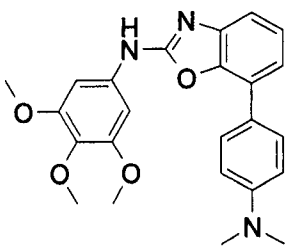
R_t = 2.4 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 426 $(M+1)^+$.

Ejemplo 53: [7-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



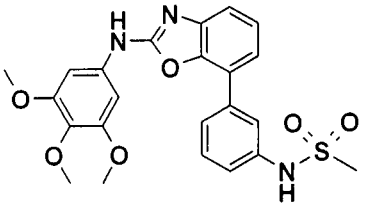
R_t = 1.91 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 422 $(M+1)^+$.

Ejemplo 54: [7-(4-Dimetil-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



R_t = 1.98 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 420 $(M+1)^+$.

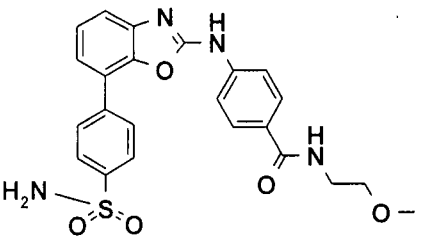
Ejemplo 55: N-{3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metan-sulfonamida:



R_t = 2.24 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 470 $(M+1)^+$.

Se preparan los siguientes Ejemplos en analogía a los procedimientos descritos anteriormente:

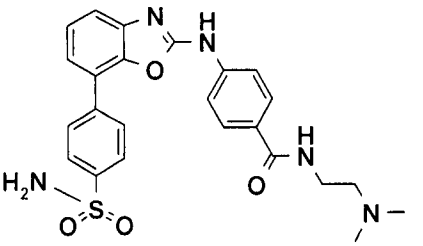
Ejemplo 56: N-(2-Metoxi-etil)-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida:



R_t = 2.00 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por

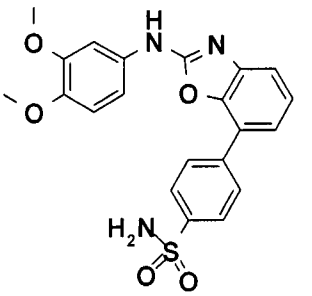
ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 467 $(M+1)^+$.

Ejemplo 57: N-(2-Dimetil-amino-etil)-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida:



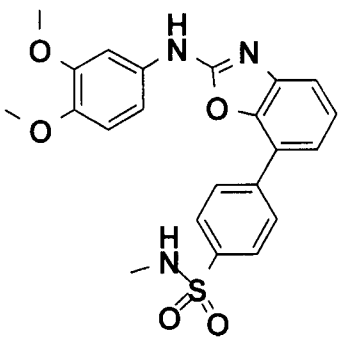
R_t = 1.77 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 480 $(M+1)^+$.

Ejemplo 58: 4-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida:



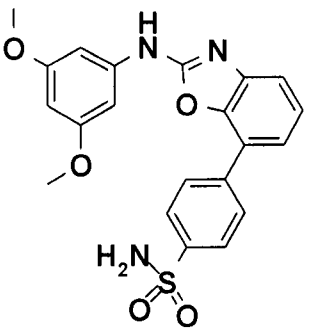
R_t = 2.07 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 426 $(M+1)^+$.

Ejemplo 59: 4-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-N-metil-bencen-sulfonamida:



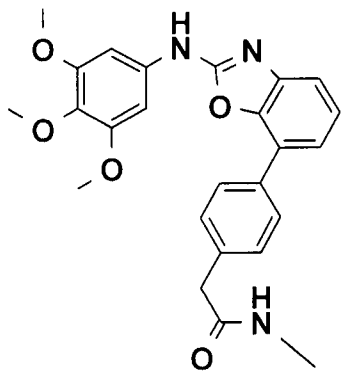
R_t = 2.19 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 440 $(M+1)^+$.

Ejemplo 60: 4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida:



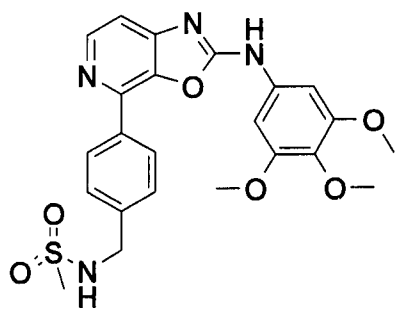
R_t = 2.26 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 426 $(M+1)^+$.

Ejemplo 61: N-Metil-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-acetamida:



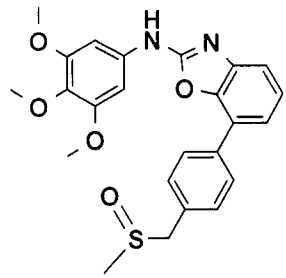
R_t = 2.11 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 448 $(M+1)^+$.

Ejemplo 62: N-{4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-4-il]-bencil}-metan-sulfonamida:



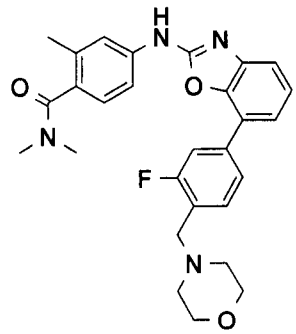
R_t = 1.73 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 485332 $(M+1)^+$.

Ejemplo 63: [7-(4-Metan-sulfinil-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



R_t = 2.08 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 453 $(M+1)^+$.

Ejemplo 64: 4-[7-(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



0.1 gramos (0.267 milimoles) de 4-(7-bromo-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida y 0.17 gramos (0.305 milimoles) de 4-(2-fluoro-4-trimetil-estananil-bencil)-morfolina se disuelven en 2 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla con el objeto de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0.020 gramos, 0.016 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 150°C durante 1 hora. Después de eso, la mezcla de reacción se

vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc : MeOH = 95:5; cromatografía en columna seguida por cromatografía de capa gruesa), para proporcionar el compuesto del título.

R_t = 1.67 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 375 $(M+1)^+$.

Preparación de materiales de partida:

a) 4-(7-Bromo-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida:

A una solución de 0.49 gramos (2.01 milimoles) de 7-bromo-2-metil-sulfanil-benzo-oxazol en 30 mililitros de diclorometano, se le agrega ácido 3-cloro-perbenzoico (0.494 gramos, 2.01 milimoles). Esta mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces, se agregan 0.325 gramos (1.82 milimoles) de 4-amino-2,N,N-trimetil-benzamida, y la mezcla de reacción se calienta a 40°C con agitación continua durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano : EtOAc = 1:1 => 1:4), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino grisáceo.

b) 7-Bromo-2-metil-sulfanil-benzo-oxazol:

Una mezcla de 6 gramos (26.1 milimoles) de 7-bromo-benzo-oxazol-2-tiol, 7.28 gramos (52.2 milimoles) de K_2CO_3, y 4.1 gramos

(28.7 milimoles) de MeI en 80 mililitros de dimetil-formamida, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se vierte en agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título.

c) 7-Bromo-benzo-oxazol-2-tiol:

5 gramos (26.6 milimoles) de 2-amino-6-bromo-fenol se disuelven en 20 mililitros de EtOH, y se agregan 6.52 gramos (39.9 milimoles) de etil-xantogenato de potasio. Esta mezcla se agita durante 6 horas a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se agregan 50 mililitros de agua. Con la adición de ácido acético, se ajusta un pH de 5. El producto se empieza a cristalizar y se filtra, se lava 2 veces con agua y se seca para proporcionar el compuesto del título.

d) 2-Amino-6-bromo-fenol:

Una solución de 5.3 gramos (22.7 milimoles) de 2-bromo-6-nitro-fenol en 100 mililitros de MeOH:THF = 1:1, se hidrogena en la presencia de 0.2 gramos de Níquel de Raney (en EtOH, Degussa B113W). La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título crudo.

f) 4-Amino-2,N,N-trimetil-benzamida:

Una solución de 1.7 gramos (8.16 milimoles) de 2,N,N-trimetil-

4-nitro-benzamida en 45 mililitros de MeOH:THF = 1:1, se hidrogena en la presencia de 0.2 gramos de Pd/C al 10 por ciento (Fluka 75990). La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título crudo.

g) 2,N,N-Trimetil-4-nitro-benzamida:

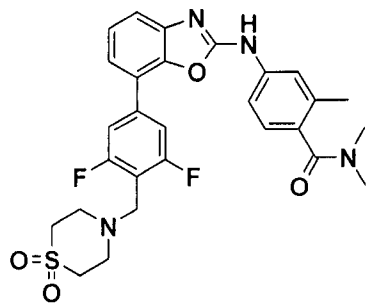
Una solución de 2 gramos (10.7 milimoles) del ácido 2-metil-4-nitro-benzoico, 1.32 mililitros (11.8 milimoles) de N-metil-morfolina, 2.36 gramos (12 milimoles) de EDC-HCl, y 2.36 gramos (12 milimoles) de HOBt en 50 mililitros de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, entonces se agrega una solución de dimetil-amina (5.9 mililitros, al 33 por ciento en EtOH), y la mezcla de reacción se calienta a 40°C y se agita a esta temperatura durante 20 horas. Se agregan otros 1.32 mililitros (11.8 milimoles) de N-metil-morfolina, 2.36 gramos (12 milimoles) de EDC-HCl y 2.36 gramos (12 milimoles) de HOBt (hidroxil-benzo-triazol), y se agitan durante 45 minutos, nuevamente se agrega una solución de dimetil-amina (5.9 mililitros, al 33 por ciento en EtOH), y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 35 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en EtOAc/agua. La capa orgánica se lava con una solución saturada de $NAHCO_3$ y con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano : EtOAc = 1:1 => EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento.

300

h) 4-(2-Fluoro-4-trimetil-estananil-bencil)-morfolina:

Se prepara una solución de 1 gramo (3.65 milimoles) de 4-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-morfolina y 0.95 mililitros (4.56 milimoles) de hexametil-diestaño en 15 mililitros de tolueno, y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla, con el objeto de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0.221 gramos, 0.185 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de Hyflo. El filtrado se concentra al vacío y se seca adicionalmente bajo un alto vacío durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento.

Ejemplo 65: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



Una solución de 0.1 gramos (0.267 milimoles) de 4-(7-bromo-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida, 0.114 gramos (0.294 milimoles) de 1,1-dióxido de 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencil]-tiomorfolina y 174 miligramos de K_3PO_4, se disuelve en 5 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano, se agrega agua (0.1 mililitros), y se burbujea una corriente de

argón a través de la mezcla con el objeto de excluir el oxígeno de la mezcla de reacción. Se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0.0095 gramos, 0.0082 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 100°C durante 8 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc), seguida por recristalización con dietil-éter/metanol para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos.

R_t = 2.13 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 555 $(M+1)^+$.

Preparación de materiales de partida:

a) 1,1-dióxido de 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencil]-tiomorfolina:

Una solución (desgasificada con argón) de 1.02 gramos (3.0 milimoles) de 1,1-dióxido de 4-(4-bromo-2,6-difluoro-bencil)-tiomorfolina en 4 mililitros de dimetil-acetamida, se agrega a una solución (desgasificada con argón) de 0.855 gramos (3.3 milimoles) de bis-(pinacolato)-diboro y 0.594 gramos (6.0 milimoles) de KOAc seco en 4 mililitros de dimetil-acetamida. Después de esto, se agregan 0.076 gramos (0.092 milimoles) de $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura

durante 4 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua, y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café oscuro.

Nota: En algunos casos, se presenta una hidrólisis (parcial) hasta el derivado de ácido borónico libre; sin embargo, esto no es problema, debido a que el ácido borónico libre (o una mezcla del ácido borónico libre con el derivado de tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano), funciona igualmente bien en la reacción de acoplamiento de Suzuki.

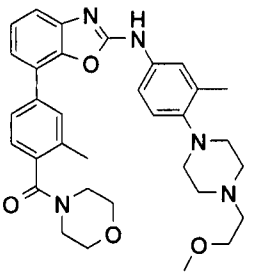
b) 1,1-dióxido de 4-(4-bromo-2,6-difluoro-bencil)-tiomorfolina:

Una solución de 3.8 gramos (11.3 milimoles) de 5-bromo-2-bromo-metil-1,3-difluoro-benceno, 1.83 gramos (13.6 milimoles) de dióxido de tiomorfolina, y 1.88 mililitros (13.6 milimoles) de trietil-amina en 40 mililitros de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se absorbe en dietil-éter, se agita vigorosamente, y se obtiene el compuesto del título después de la filtración, como un sólido cristalino blanco.

c) 5-Bromo-2-bromo-metil-1,3-difluoro-benceno:

A una solución enfriada (0°C) de 4 gramos (17.6 milimoles) de alcohol 4-bromo-2,6-difluoro-bencílico en 50 mililitros de tetrahidrofurano, 7 gramos (26.4 milimoles) de trifenil-fosfina, y se agregan 8.83 gramos (26.4 milimoles) de tetrabromuro de carbono con agitación. La agitación se continúa durante 10 minutos a 0°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de eso, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento.

Ejemplo 66: [4-(2-{4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil-amino}-benzo-oxazol-7-il)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona:



El compuesto del título se prepara a partir de la (7-bromo-benzo-oxazol-2-il)-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-amina y [2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona empleando la metodología descrita en la preparación del Ejemplo 65. Se obtiene el compuesto del título como una espuma grisácea.

R_t = 2.00 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de

CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 570 $(M+1)^+$.

Preparación de materiales de partida:

a) (7-Bromo-benzo-oxazol-2-il)-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-amina:

El compuesto del título se prepara a partir de la 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil-amina y 7-bromo-2-metil-sulfanil-benzo-oxazol empleando la metodología descrita en la preparación del Ejemplo 64.

b) 4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil-amina:

Una solución de 0.85 gramos (3.04 milimoles) de 1-(2-metoxi-etil)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina en 20 mililitros de MeOH:THF = 1:1, se hidrogena en la presencia de 0.2 gramos de Pd/C al 10 por ciento (Engelhard 4505). La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

c) 1-(2-Metoxi-etil)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina:

Una solución de 0.95 gramos (6.06 milimoles) de 2-fluoro-5-nitro-tolueno y 0.99 gramos (6.67 milimoles) de 1-(2-metoxi-etil)-piperazina en 10 mililitros de dimetil-acetamida, se agita a 120°C durante 20 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc)

para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

d) (4-Bromo-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona

Una solución de 10.6 mililitros (47 milimoles) de cloruro de oxalilo en 30 mililitros de diclorometano, se agrega por goteo a una solución helada de 5.21 gramos (23.5 milimoles) de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico, y 0.0087 mililitros de dimetil-formamida en 100 mililitros CH_2Cl_2. Después de la adición completa, se remueve el baño de enfriamiento y se mantiene la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora a sequedad, y el residuo se seca al vacío y se disuelve en 100 mililitros de diclorometano, y se agregan 8.21 mililitros de N-etil-di-isopropil-amina. A esta solución se le agregan lentamente 2.5 mililitros (28 milimoles) de morfolina. La agitación se continúa durante 0.5 horas, entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

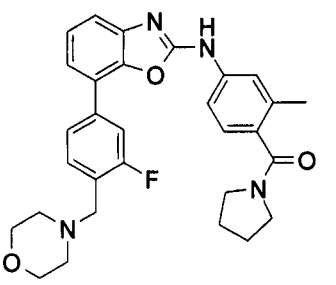
e) [2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona:

Una solución (desgasificada con argón) de 3.0 gramos (10.6 milimoles) de (4-bromo-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona en 15 mililitros de dimetil-acetamida, se agrega a una solución (desgasificada con argón) de 3.01 gramos (11.6 milimoles) de bis-(pinacolato)-diboro y 2.09 gramos (21.1 milimoles) de KOAc seco en

15 mililitros de dimetil-acetamida. Después de esto, se agregan 0.261 gramos (0.317 milimoles) de $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 4 horas. Después de esto, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío y se seca adicionalmente bajo un alto vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café oscuro.

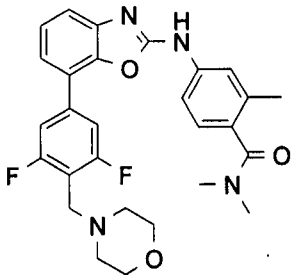
Empleando las condiciones de reacción descritas para la preparación de los ejemplos previamente enlistados, en especial como se describe en los Ejemplos 64, 65 y 66, se pueden preparar los siguientes Ejemplos. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar a partir de los reactivos comercialmente disponibles empleando la metodología sintética descrita en la "Preparación de materiales de partida" de los Ejemplos 64, 65 y 66:

Ejemplo 67: {4-[7-(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona:



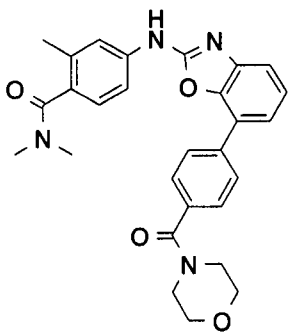
R_t = 1.96 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 515 $(M+1)^+$.

Ejemplo 68: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



R_t = 1.90 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 507 $(M+1)^+$.

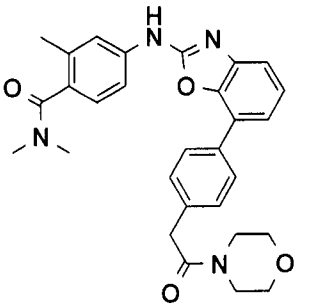
Ejemplo 69: 2,N,N-Trimetil-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida:



R_t = 1.87 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de

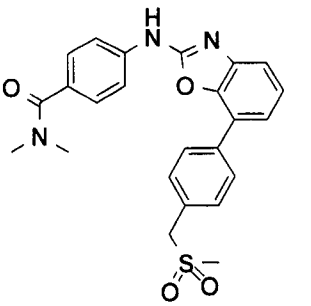
CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 485 $(M+1)^+$.

Ejemplo 70: 2,N,N-Trimetil-4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida:



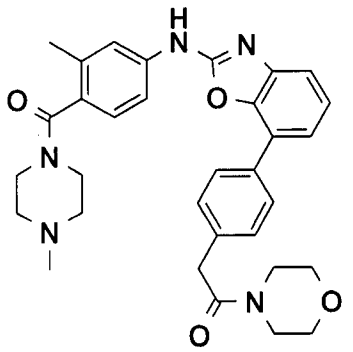
R_t = 1.896 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 499 $(M+1)^+$.

Ejemplo 71: 4-[7-(4-Metan-sulfonil-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N,N-dimetil-benzamida:



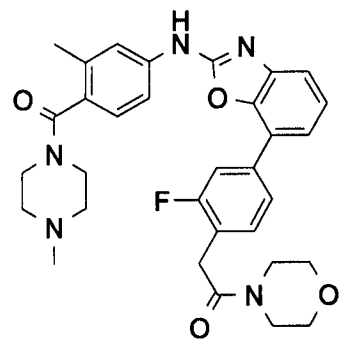
R_t = 1.89 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 450 $(M+1)^+$.

Ejemplo 72: 2-(4-{2-[3-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona:



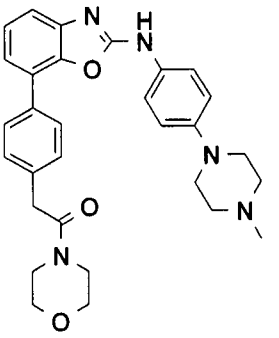
R_t = 1.855 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 554 $(M+1)^+$.

Ejemplo 73: 2-(2-Fluoro-4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona:



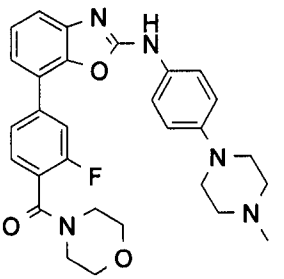
R_t = 1.697 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 572 $(M+1)^+$.

Ejemplo 74: 2-(4-{2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona:



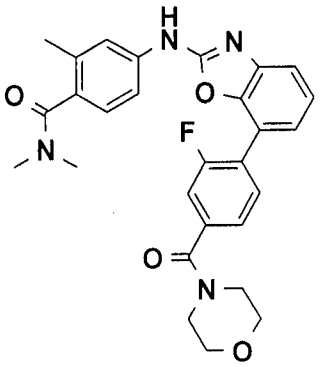
R_t = 1.65 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 512 $(M+1)^+$.

Ejemplo 75: (2-Fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



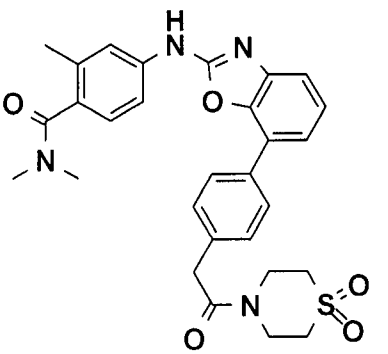
R_t = 1.90 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 516 $(M+1)^+$.

Ejemplo 76: 4-{7-[2-Fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



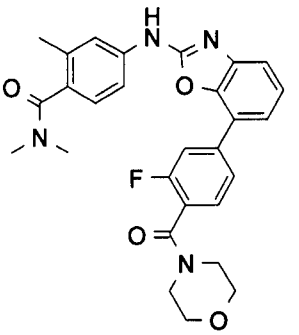
R_t = 1.892 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 503 $(M+1)^+$.

Ejemplo 77: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-fenil}-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida:



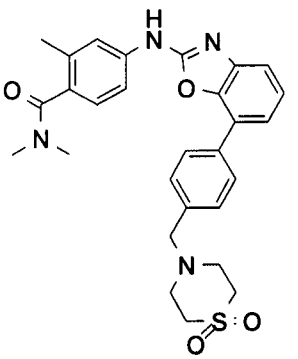
R_t = 1.88 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 547 $(M+1)^+$.

Ejemplo 78: 4-{7-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



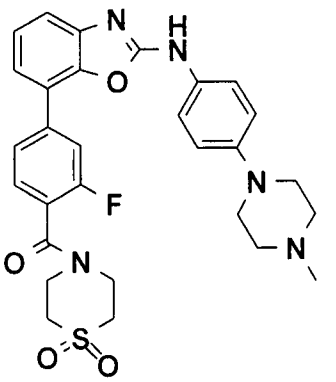
R_t = 1.935 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 503 $(M+1)^+$.

Ejemplo 79: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



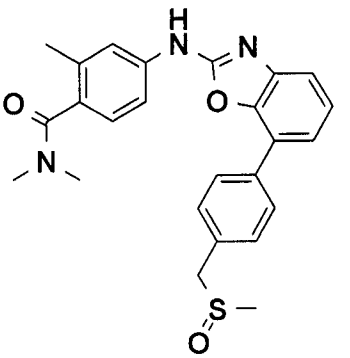
R_t = 1.71 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 519 $(M+1)^+$.

Ejemplo 80: (1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-(2-fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-metanona:



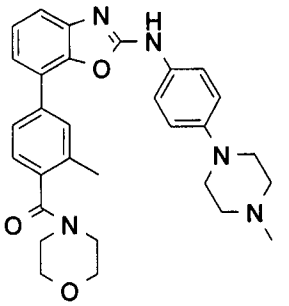
R_t = 1.64 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 564 $(M+1)^+$.

Ejemplo 81: 4-[7-(4-Metan-sulfinil-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



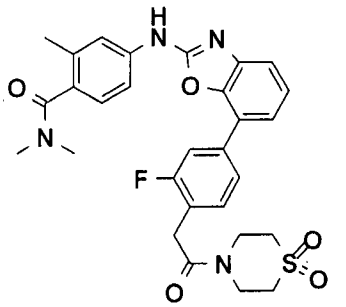
R_t = 1.79 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 448 $(M+1)^+$.

Ejemplo 82: (2-Metil-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



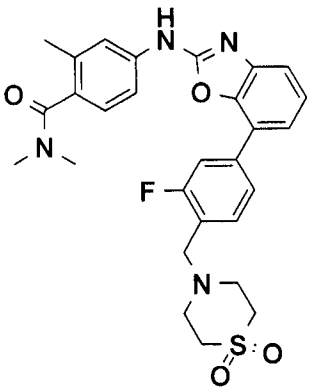
R_t = 1.88 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 512 $(M+1)^+$.

Ejemplo 83: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-3-fluoro-fenil}-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida:



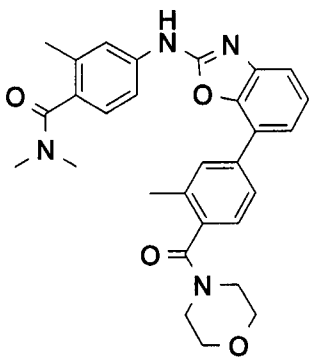
R_t = 1.924 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 565 $(M+1)^+$.

Ejemplo 84: 4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3-fluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



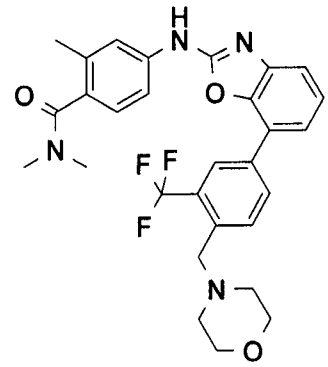
R_t = 1.786 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 537 $(M+1)^+$.

Ejemplo 85: 2,N,N-Trimetil-4-{7-[3-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida:



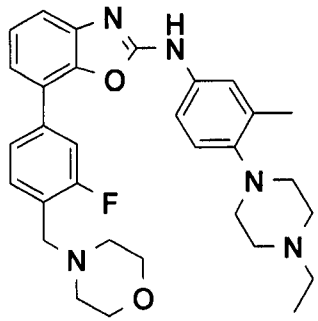
R_t = 1.914 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 499 $(M+1)^+$.

Ejemplo 86: 2,N,N-Trimetil-4-[7-(4-morfolin-4-il-metil-3-trifluoro-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida:



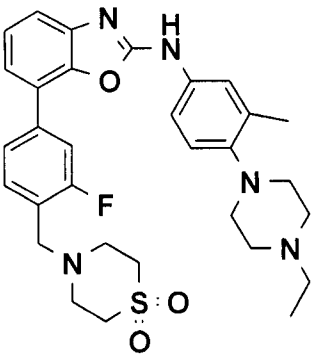
R_t = 1.75 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 539 $(M+1)^+$.

Ejemplo 87: [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



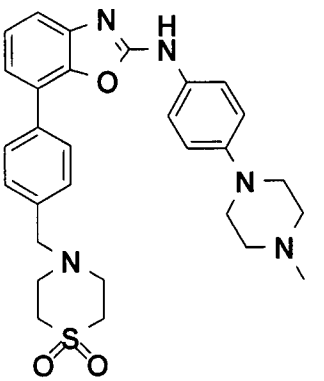
R_t = 1.57 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 530 $(M+1)^+$.

Ejemplo 88: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3-fluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina:



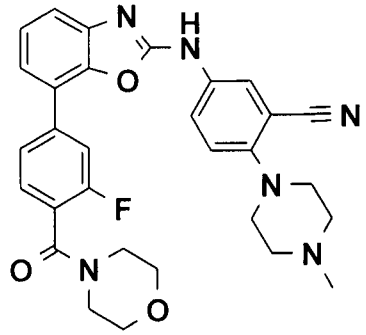
R_t = 1.64 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 578 $(M+1)^+$.

Ejemplo 89: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina:



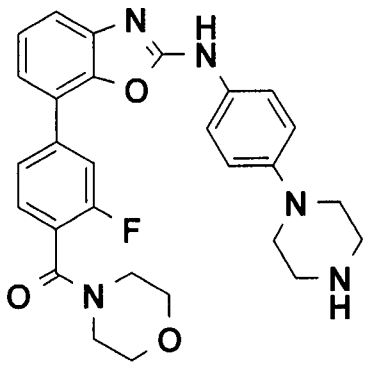
R_t = 1.52 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 532 $(M+1)^+$.

Ejemplo 90: 5-{7-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-caronil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo:



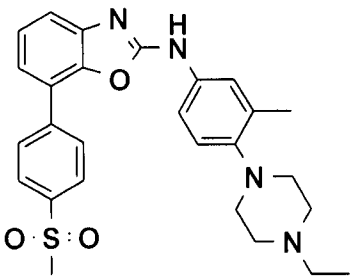
R_t = 1.76 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 1.76 $(M+1)^+$.

Ejemplo 91: {2-Fluoro-4-[2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona:



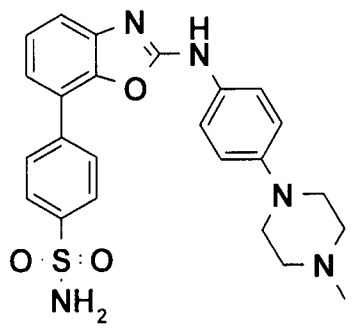
R_t = 1.89 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 502 $(M+1)^+$.

Ejemplo 92: [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



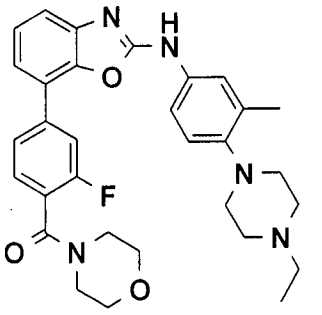
R_t = 2.00 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 491 $(M+1)^+$.

Ejemplo 93: 4-{2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-bencen-sulfonamida:



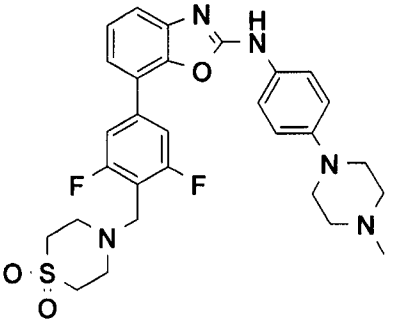
R_t = 1.81 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 464 $(M+1)^+$.

Ejemplo 94: (4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



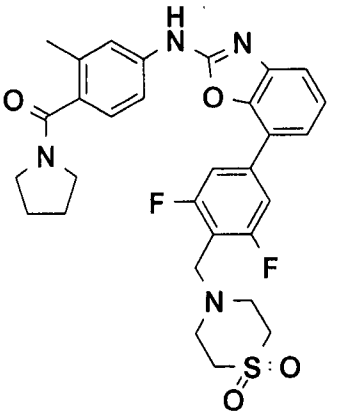
R_t = 2.00 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 544 $(M+1)^+$.

Ejemplo 95: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina:



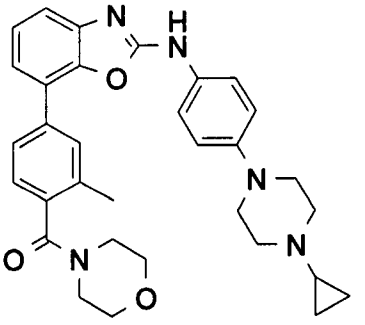
R_t = 1.50 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 568 $(M+1)^+$.

Ejemplo 96: (4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona:



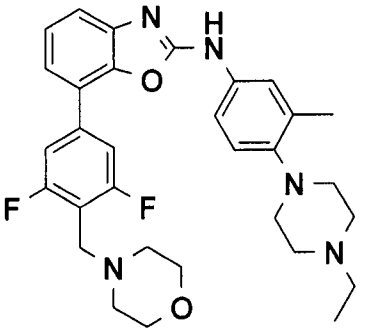
R_t = 2.20 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 581 $(M+1)^+$.

Ejemplo 97: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



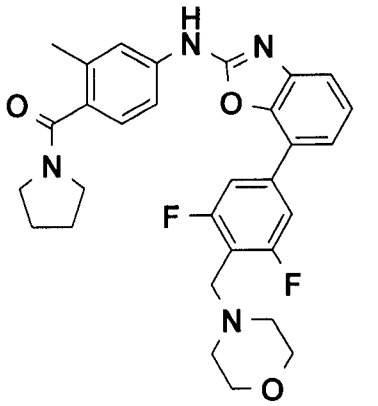
R_t = 2.00 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 538 $(M+1)^+$.

Ejemplo 98: [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina:



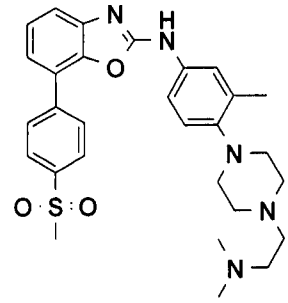
R_t = 1.58 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 548 $(M+1)^+$.

Ejemplo 99: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona:



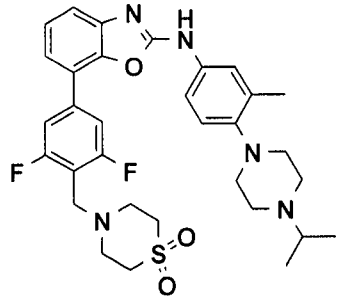
R_t = 1.96 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 533 $(M+1)^+$.

Ejemplo 100: {4-[4-(2-Dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



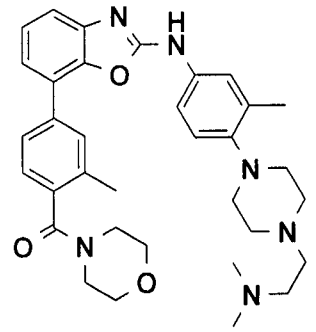
R_t = 1.86 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 534 $(M+1)^+$.

Ejemplo 101: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina:



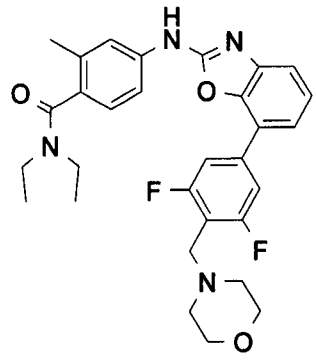
R_t = 2.02 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 610 $(M+1)^+$.

Ejemplo 102: [4-(2-{4-[4-(2-Dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil-amino}-benzo-oxazol-7-il)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona:



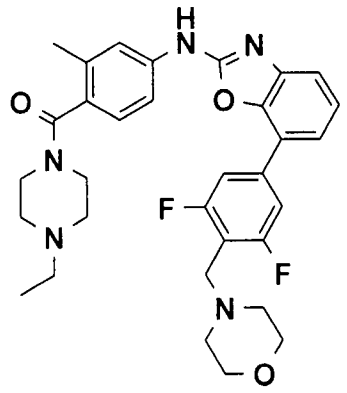
R_t = 1.86 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 583 $(M+1)^+$.

Ejemplo 103: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida:



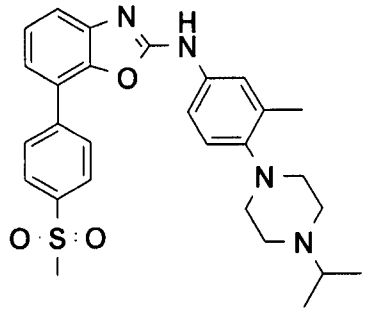
R_t = 2.04 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 535 $(M+1)^+$.

Ejemplo 104: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona:



R_t = 1.71 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 576 $(M+1)^+$.

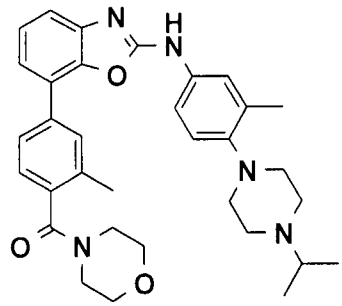
Ejemplo 105: [4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



R_t = 2.04 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 505 $(M+1)^+$.

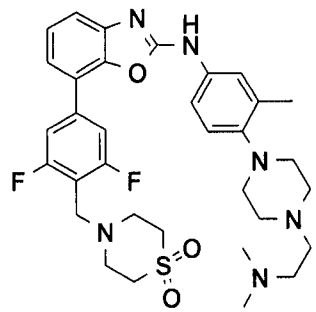
Ejemplo 106: (4-{2-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona:

326



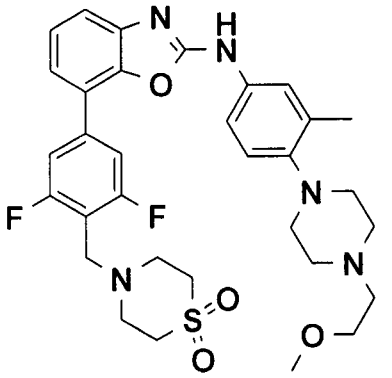
R_t = 2.01 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 554 $(M+1)^+$.

Ejemplo 107: {4-[4-(2-Dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-amina:



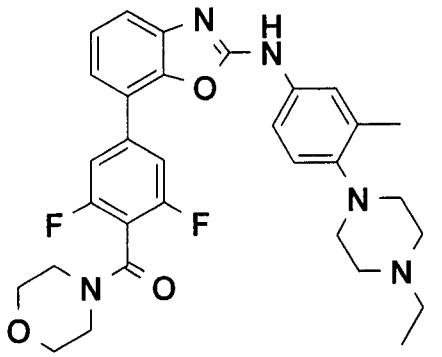
R_t = 1.87 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 639 $(M+1)^+$.

Ejemplo 108: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-amina:



R_t = 2.01 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 626 $(M+1)^+$.

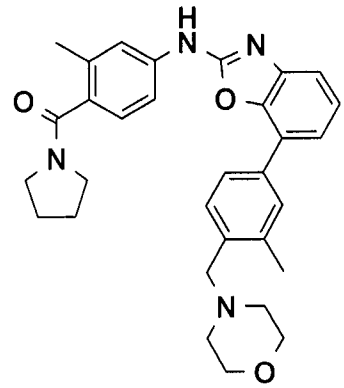
Ejemplo 109: (4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2,6-difluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



R_t = 2.04 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 562 $(M+1)^+$.

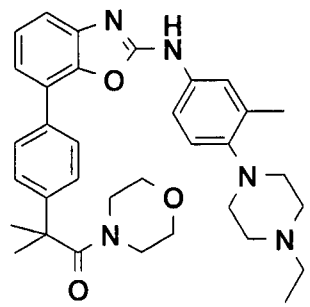
Ejemplo 110: {2-Metil-4-[7-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona:

328



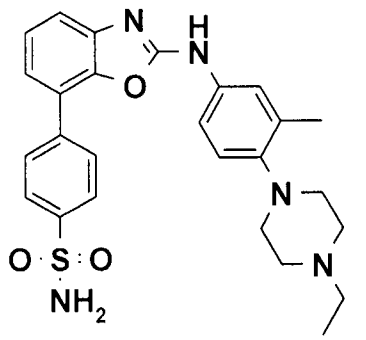
R_t = 1.98 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 511 $(M+1)^+$.

Ejemplo 111: 2-(4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



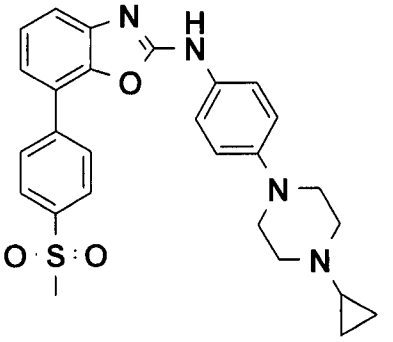
R_t = 2.08 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 568 $(M+1)^+$.

Ejemplo 112: 4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-bencen-sulfonamida:



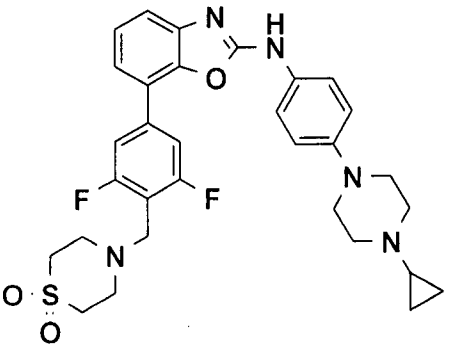
R_t = 1.92 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 492 $(M+1)^+$.

Ejemplo 113: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



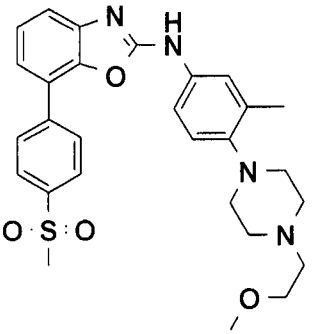
R_t = 1.95 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 489 $(M+1)^+$.

Ejemplo 114: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-amina:



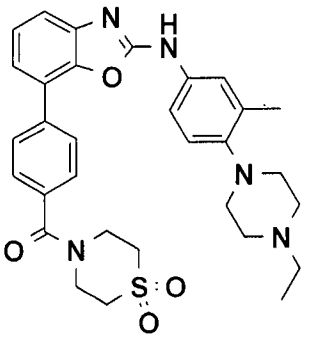
R_t = 1.95 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 594 $(M+1)^+$.

Ejemplo 115: [7-(4-Metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-amina:



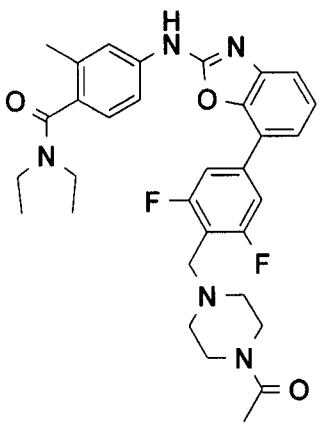
R_t = 2.02 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 521 $(M+1)^+$.

Ejemplo 116: (1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-metanona:



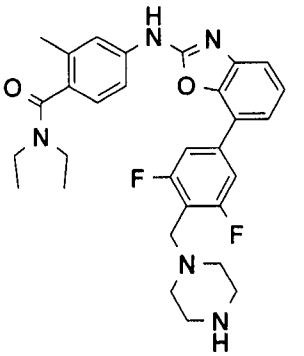
R_t = 1.94 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 574 $(M+1)^+$.

Ejemplo 117: 4-{7-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-N,N-dietil-2-metil-benzamida:



R_t = 2.014 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 576 $(M+1)^+$.

Ejemplo 118: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-piperazin-1-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida:



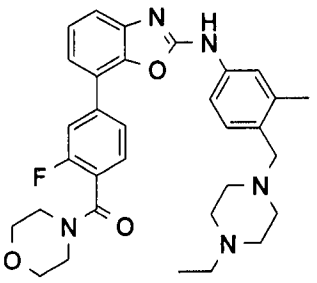
R_t = 1.96 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 534 $(M+1)^+$.

El Ejemplo 118 se prepara a partir del terbutil-éster del ácido 4-{4-[2-(4-dietil-carbamoil-3-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-2,6-difluoro-bencil}-piperazin-1-carboxílico como sigue:

Una mezcla de 0.146 gramos (0.224 milimoles) del terbutil-éster del ácido 4-{4-[2-(4-dietil-carbamoil-3-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-2,6-difluoro-bencil}-piperazin-1-carboxílico, 2 mililitros de ácido trifluoro-acético, y 10 mililitros de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, 100 por ciento de EtOAc => EtOAc : MeOH = 1:1 + trietil-amina al 1 por ciento), para proporcionar 0.04 gramos del compuesto del título como un sólido blanco.

333

Ejemplo 119: (4-{2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il-metil)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



R_t = 1.85 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 558 $(M+1)^+$.

La 1-etil-4-(2-metil-4-nitro-bencil)-piperazina utilizada para la preparación del Ejemplo 119, se prepara como sigue:

a) (2-Metil-4-nitro-fenil)-metanol:

A una solución de 5.08 gramos (27.2 milimoles) del ácido 2-metil-4-nitro-benzoico en 50 mililitros de tetrahidrofurano seco, se le agregan por goteo 41 mililitros (41 milimoles) de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano) a 0°C. Después de terminar la adición de borano, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de esto, se agrega lentamente una solución de K_2CO_3 (1.33 gramos en 49 mililitros de agua) con agitación. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El

residuo se absorbe en dietil-éter, se agita vigorosamente, y se obtiene el compuesto del título después de la filtración como un sólido cristalino amarillo.

b) 1-Bromo-metil-2-metil-4-nitro-benceno:

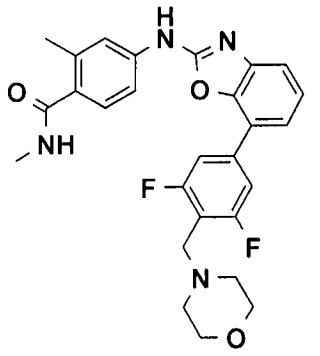
A una solución de 4.55 gramos (27.2 milimoles) de (2-metil-4-nitro-fenil)-metanol, se le agregan 10.8 gramos (40.8 milimoles) de trifenil-fosfina, y 13.7 gramos (40.8 milimoles) de tetrabromuro de carbono a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, 100 por ciento de hexano => 100 por ciento de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

c) 1-Etil-4-(2-metil-4-nitro-bencil)-piperazina:

Una solución de 1 gramo (3.78 milimoles) de 1-bromo-metil-2-metil-4-nitro-benceno, 0.539 mililitros (4.16 milimoles) de 1-etil-piperazina, y 0.63 mililitros (4.54 milimoles) de trietil-amina en 15 mililitros diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, 100 por ciento de EtOAc => EtOAc : MeOH = 7:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

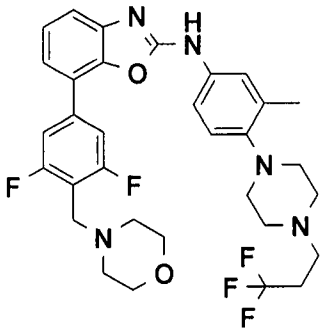
335

Ejemplo 120: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N-dimetil-benzamida:



R_t = 1.83 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 493 $(M+1)^+$.

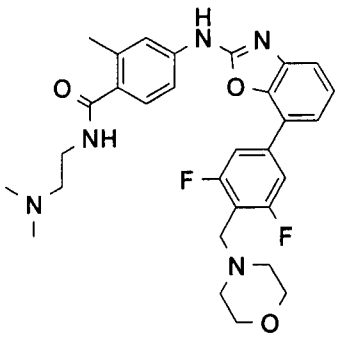
Ejemplo 121: [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-{3-metil-4-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-amina:



R_t = 1.90 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 616 $(M+1)^+$.

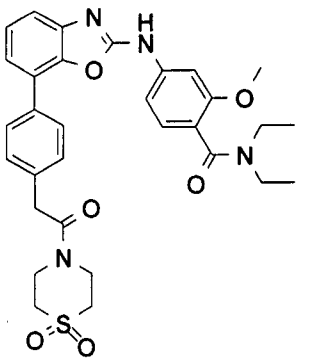
336

Ejemplo 122: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-dimetil-amino-etil)-2-metil-benzamida:



R_t = 1.71 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 550 $(M+1)^+$.

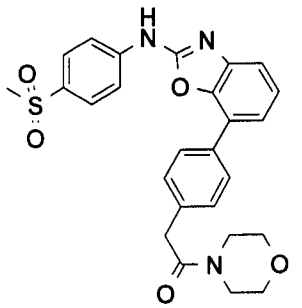
Ejemplo 123: 4-(7-{4-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-fenil}-benzo-oxazol-2-il-amino)-N,N-dietil-2-metoxi-benzamida:



R_t = 2.02 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por

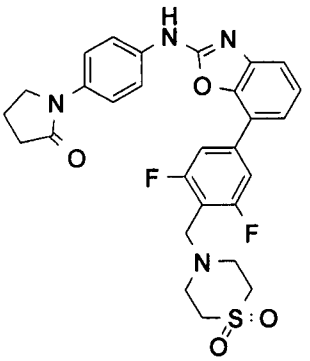
ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 591 $(M+1)^+$.

Ejemplo 124: 2-{4-[2-(4-Metan-sulfonil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-1-morfolin-4-il-etanona:



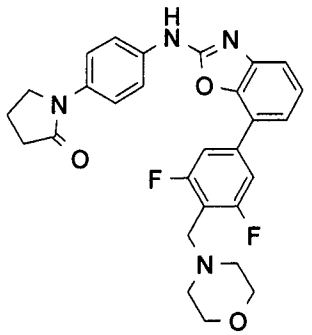
R_t = 1.97 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 492 $(M+1)^+$.

Ejemplo 125: 1-(4-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-fenil)-pirrolidin-2-ona:



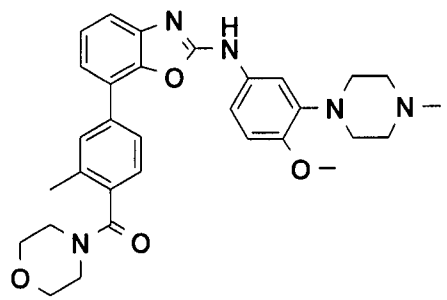
R_t = 2.144 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 553 $(M+1)^+$.

Ejemplo 126: 1-{4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-fenil}-pirrolidin-2-ona:



R_t = 1.93 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 505 $(M+1)^+$.

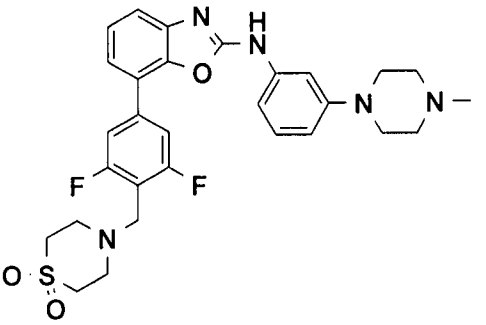
Ejemplo 127: (4-{2-[4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



R_t = 1.92 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 542 $(M+1)^+$.

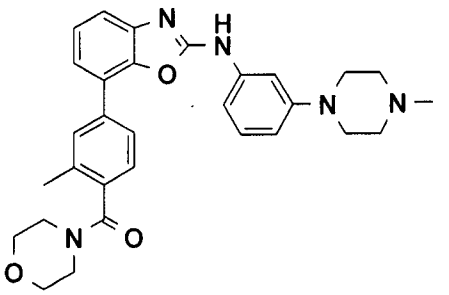
Ejemplo 128: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[3-(4-metil-piperazin-

1-il)-fenil]-amina:



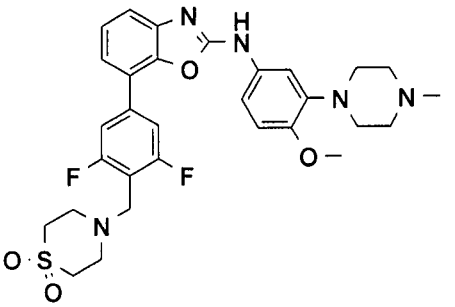
R_t = 1.94 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 568 $(M+1)^+$.

Ejemplo 129: (2-Metil-4-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



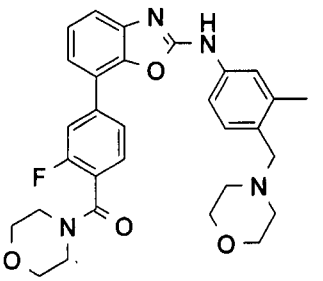
R_t = 1.94 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 512 $(M+1)^+$.

Ejemplo 130: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina:



R_t = 1.92 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 598 $(M+1)^+$.

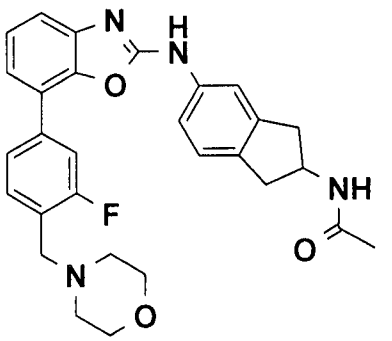
Ejemplo 131: {2-Fluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona:



R_t = 1.95 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 531 $(M+1)^+$.

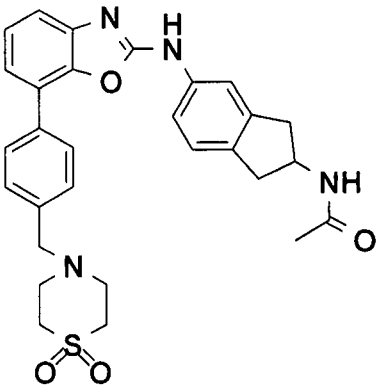
La 4-(2-metil-4-nitro-bencil)-morfolina utilizada en la preparación del Ejemplo 131 se prepara como se describe en el Ejemplo 119, utilizando morfolina en lugar de 1-etil-piperazina.

Ejemplo 132: N-{5-[7-(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-indan-2-il}-acetamida:



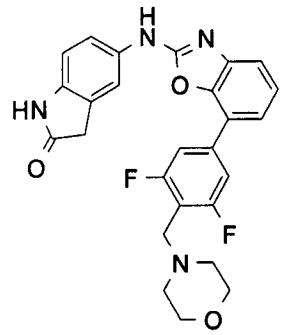
R_t = 1.64 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 501 $(M+1)^+$.

Ejemplo 133: N-(5-{7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-indan-2-il)-acetamida:



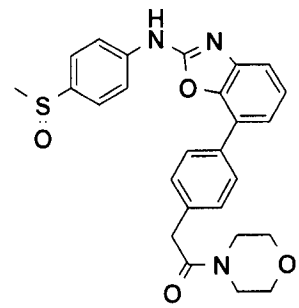
R_t = 1.67 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 530 $(M+1)^+$.

Ejemplo 134: 5-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona:



R_t = 1.78 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 477 $(M+1)^+$.

Ejemplo 135: 2-{4-[2-(4-Metan-sulfinil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-1-morfolin-4-il-etanona:

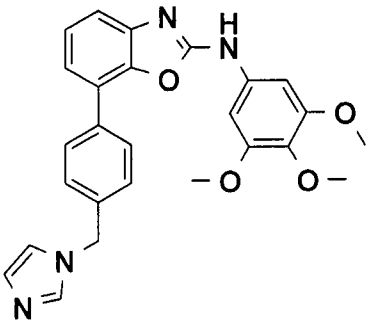


R_t = 1.82 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 476 $(M+1)^+$.

La 4-metan-sulfinil-fenil-amina que se necesita para la preparación del Ejemplo 135 se puede preparar como es descrito por C. Almansa y colaboradores, en Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(16), 3463-3475.

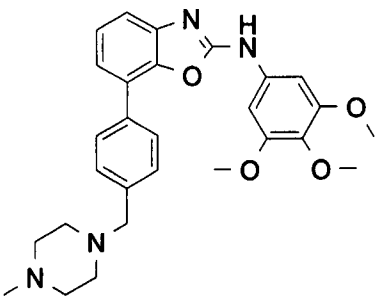
343

Ejemplo 136: [7-(4-Imidazol-1-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



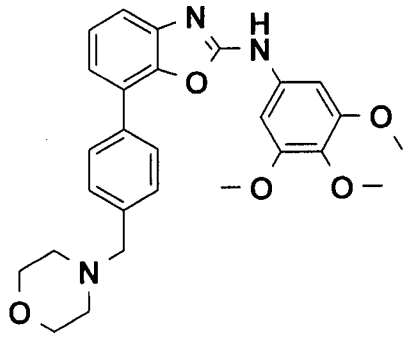
R_t = 1.93 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 457 $(M+1)^+$.

Ejemplo 137: {7-[4-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



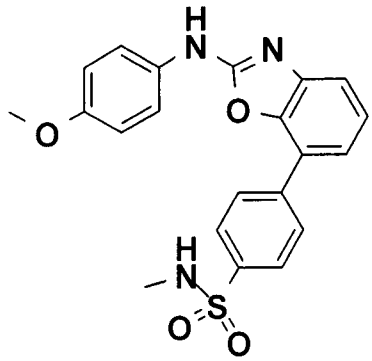
R_t = 1.80 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 489 $(M+1)^+$.

Ejemplo 138: [7-(4-Morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina:



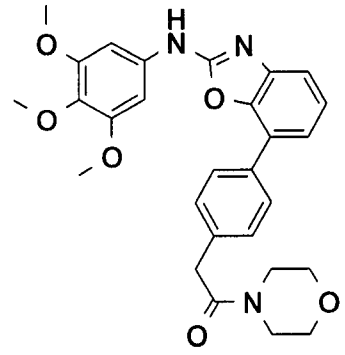
R_t = 1.904 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 476 $(M+1)^+$.

Ejemplo 139: 4-[2-(4-Metoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-N-metil-bencen-sulfonamida:



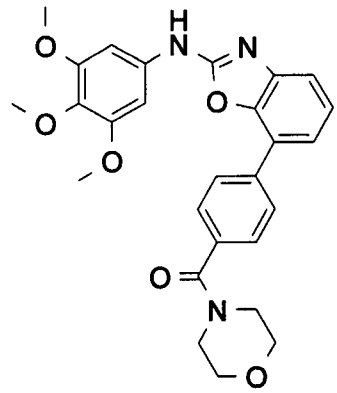
R_t = 2.28 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 410 $(M+1)^+$.

Ejemplo 140: 1-Morfolin-4-il-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-etanona:



R_t = 2.186 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 504 $(M+1)^+$.

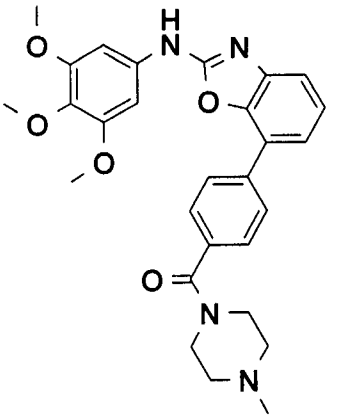
Ejemplo 141: Morfolin-4-il-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanona:



R_t = 2.176 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 490 $(M+1)^+$.

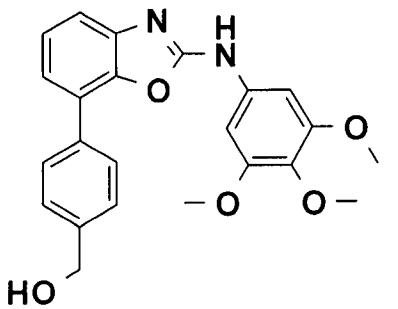
Ejemplo 142: (4-Metil-piperazin-1-il)-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanona:

346



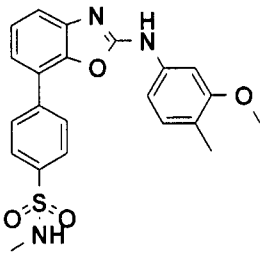
R_t = 1.87 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 503 $(M+1)^+$.

Ejemplo 143: {4-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanol:



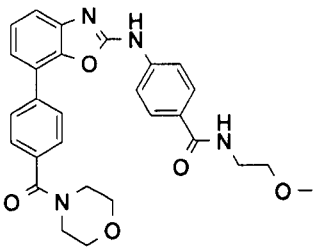
R_t = 2.16 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 407 $(M+1)^+$.

Ejemplo 144: 4-[2-(3-Metoxi-4-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-N-metil-bencen-sulfonamida:



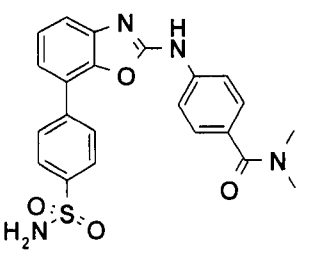
R_t = 2.44 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 424 $(M+1)^+$.

Ejemplo 145: N-(2-Metoxi-etil)-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida:



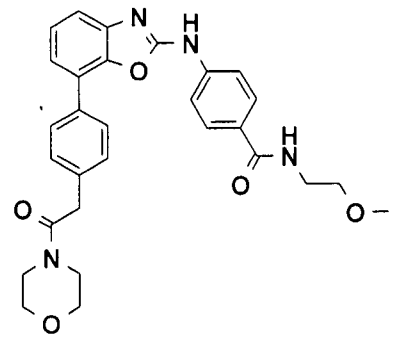
R_t = 2.035 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 501 $(M+1)^+$.

Ejemplo 146: N,N-Dimetil-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida:



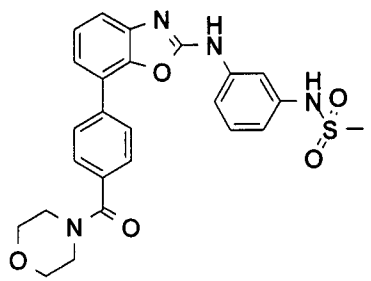
R_t = 2.02 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 437 $(M+1)^+$.

Ejemplo 147: N-(2-Metoxi-etil)-4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida:



R_t = 2.04 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 515 $(M+1)^+$.

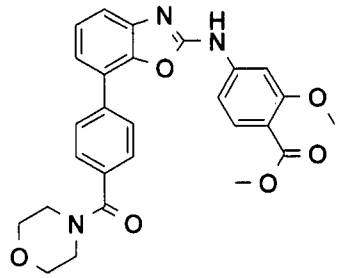
Ejemplo 148: N-(3-{7-[4-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-fenil)-metan-sulfonamida:



R_t = 2.07 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de

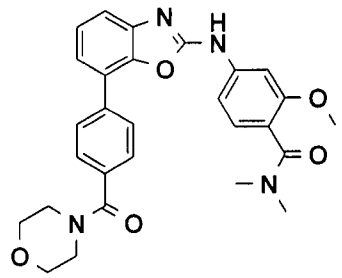
CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 493 $(M+1)^+$.

Ejemplo 149: Metil-éster del ácido 2-metoxi-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzoico:



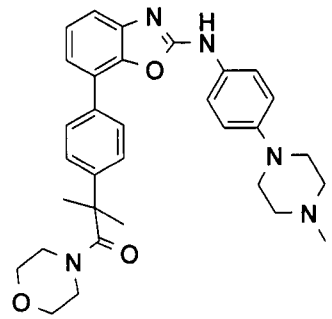
R_t = 2.04 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 488 $(M+1)^+$.

Ejemplo 150: 2-Metoxi-N,N-dimetil-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida:



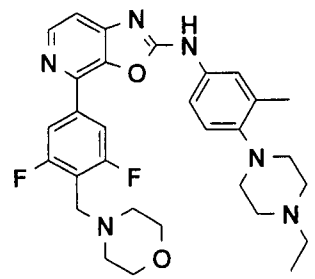
R_t = 1.87 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 501 $(M+1)^+$.

Ejemplo 151: 2-Metil-2-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



R_t = 2.06 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 540 $(M+1)^+$.

Ejemplo 152: [4-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina:

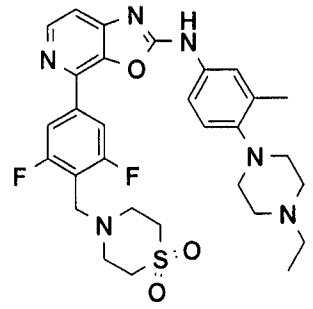


R_t = 1.58 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 549 $(M+1)^+$.

Ejemplo 153: {4-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il}-[4-(4-etil-

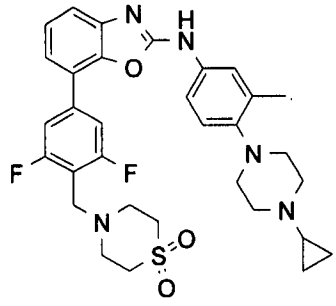
751

piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina:



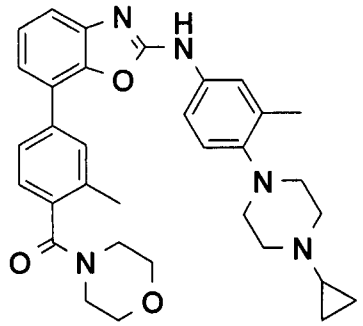
R_t = 1.71 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 597 $(M+1)^+$.

Ejemplo 154: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-amina:



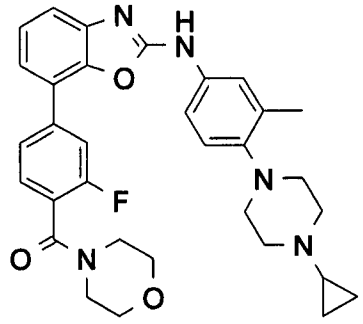
R_t = 2.02 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 608 $(M+1)^+$.

Ejemplo 155: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



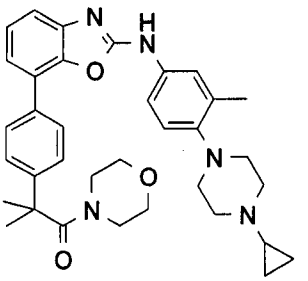
R_t = 2.01 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 552 $(M+1)^+$.

Ejemplo 156: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona:



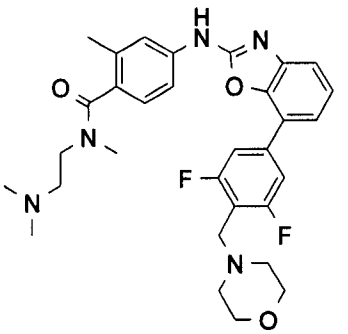
R_t = 2.01 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 556 $(M+1)^+$.

Ejemplo 157: 2-(4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



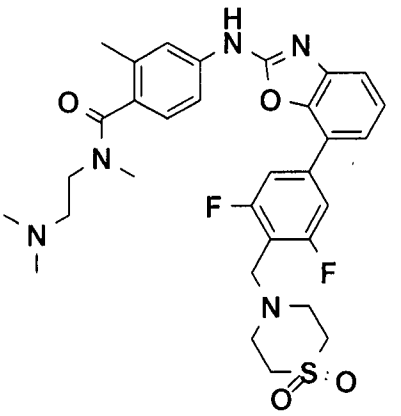
R_t = 2.11 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 580 $(M+1)^+$.

Ejemplo 158: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-dimetil-amino-etil)-2,N-dimetil-benzamida:



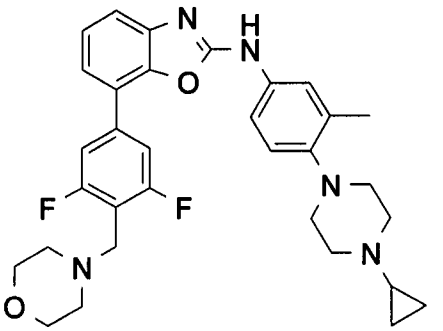
R_t = 1.72 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 564 $(M+1)^+$.

Ejemplo 159: N-(2-Dimetil-amino-etil)-4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N-dimetil-benzamida:



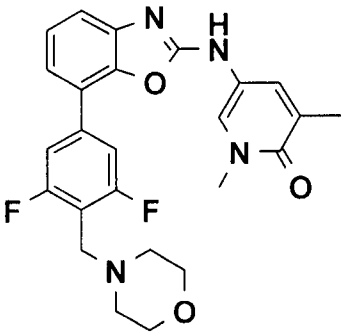
R_t = 1.91 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 612 $(M+1)^+$.

Ejemplo 160: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



R_t = 1.82 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 560 $(M+1)^+$.

Ejemplo 161: 5-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona:



R_t = 1.72 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 467 $(M+1)^+$.

La 5-amino-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona necesaria para la preparación del compuesto del título es como sigue:

a) 5-Amino-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona:

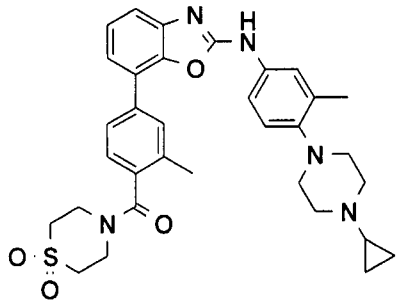
Una solución de 1.0 gramos (5.77 milimoles) de 1,3-dimetil-5-nitro-1H-piridin-2-ona en 40 mililitros de MeOH:THF = 1:1, se hidrogena en la presencia de 0.18 gramos de Pd/C al 10 por ciento (Engelhard 4505). La mezcla de reacción se filtra (se utilizan 2 filtros de fibra de vidrio) y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite.

b) 1,3-Dimetil-5-nitro-1H-piridin-2-ona:

Una mezcla de 1 gramo (6.49 milimoles) de 1-hidroxi-3-metil-5-nitro-piridina, 0.197 gramos (7.8 milimoles) de NaH, y 0.61 mililitros (9.73 milimoles) de MeI en 20 mililitros de dimetil-formamida, se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las

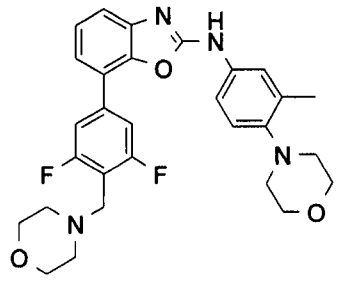
capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como cristales grisáceos.

Ejemplo 162: (4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-metanona:



R_t = 2.03 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 600 $(M+1)^+$.

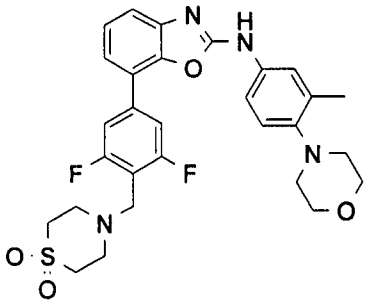
Ejemplo 163: [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina:



R_t = 1.92 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de

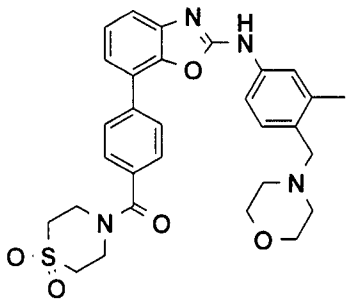
CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 521 $(M+1)^+$.

Ejemplo 164: {7-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina:



R_t = 2.02 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 569 $(M+1)^+$.

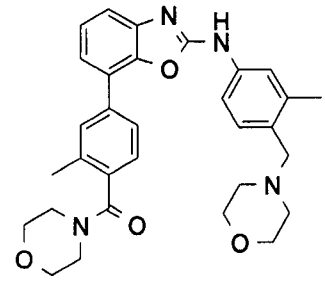
Ejemplo 165: (1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-{4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanona:



R_t = 1.89 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por

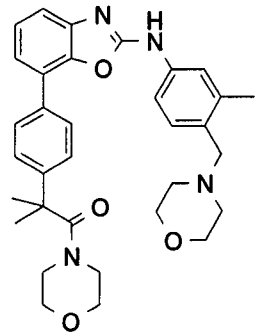
ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 561 $(M+1)^+$.

Ejemplo 166: {2-Metil-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona:



R_t = 1.92 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 527 $(M+1)^+$.

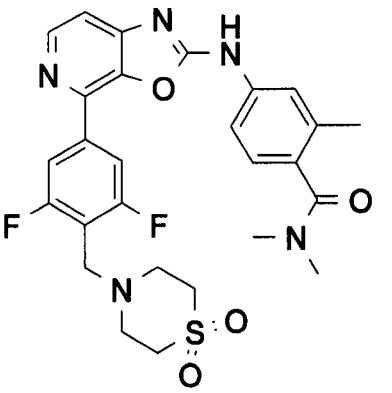
Ejemplo 167: 2-Metil-2-{4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-1-morfolin-4-il-propan-1-ona:



R_t = 2.06 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 555 $(M+1)^+$.

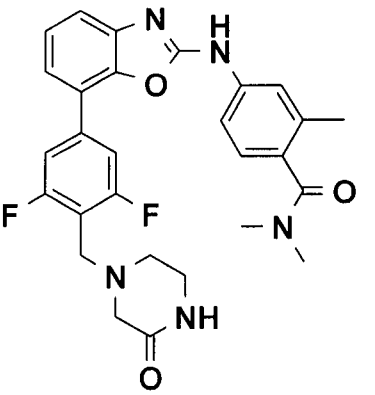
359

Ejemplo 168: 4-{4-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:



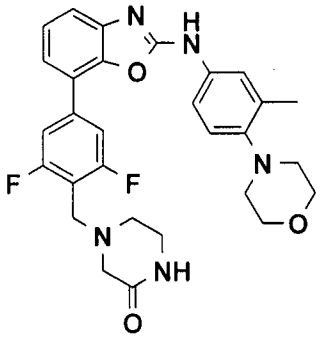
R_t = 1.80 minutos (Waters Symmetry C8, 2.1 x 50 milímetros, detección a 210-250 nanómetros, 5 por ciento a 100 por ciento de CH_3CN en H_2O en 2 minutos + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto); MS: 556 $(M+1)^+$.

Ejemplo 169: 4-{7-[3,5-Difluoro-4-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:

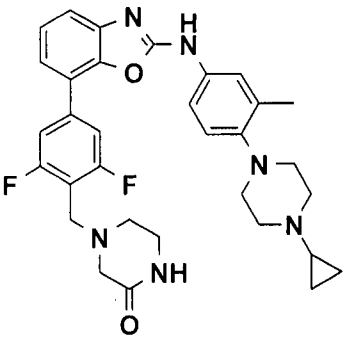


Ejemplo 170: 4-{2,6-Difluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-piperazin-2-ona:

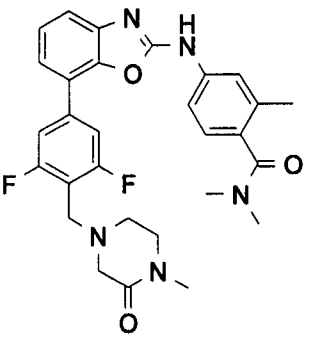
360



Ejemplo 171: 4-(4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2,6-difluoro-bencil)-piperazin-2-ona:

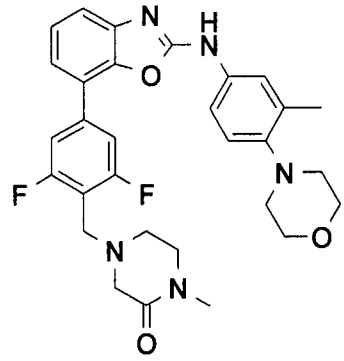


Ejemplo 172: 4-{7-[3,5-Difluoro-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida:

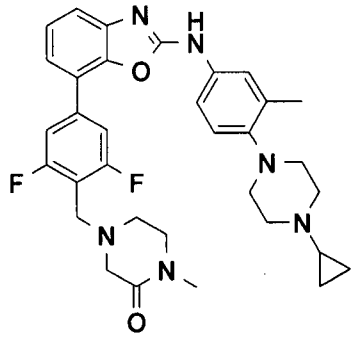


Ejemplo 173: 4-{2,6-Difluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-1-metil-piperazin-2-ona:

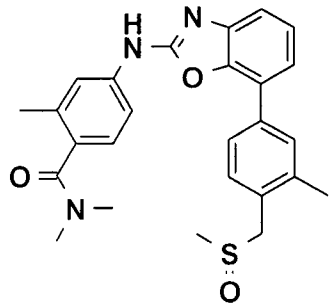
361



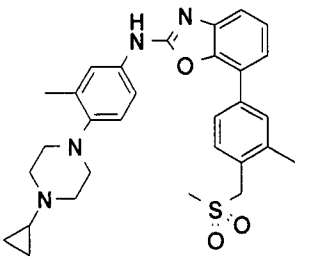
Ejemplo 174: 4-(4-{2-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2,6-difluoro-bencil)-1-metil-piperazin-2-ona:



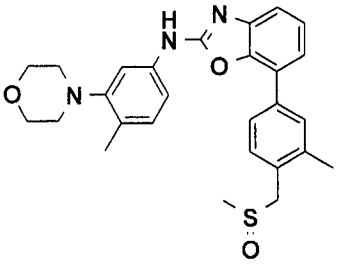
Ejemplo 175: 4-[7-(4-Metan-sulfinil-metil-3-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida:



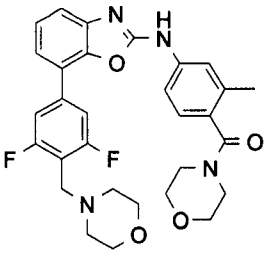
Ejemplo 176: [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-metil-3-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina:



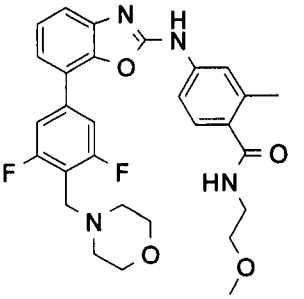
Ejemplo 177: [7-(4-Metan-sulfinil-metil-3-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-metil-3-morfolin-4-il-fenil)-amina:



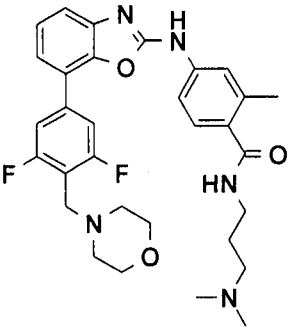
Ejemplo 178: {4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona:



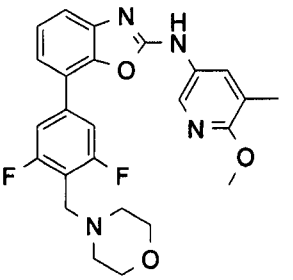
Ejemplo 179: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-metoxi-etil)-2-metil-benzamida:



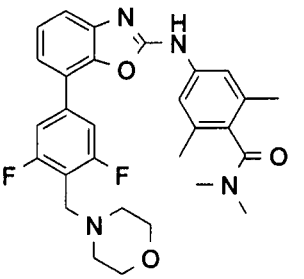
Ejemplo 180: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(3-dimetil-amino-propil)-2-metil-benzamida:



Ejemplo 181: [7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-amina:

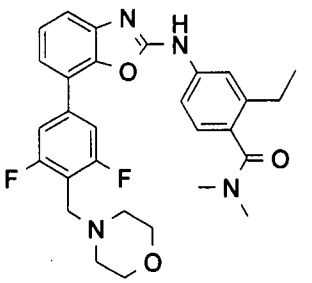


Ejemplo 182: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,6,N,N-tetrametil-benzamida:

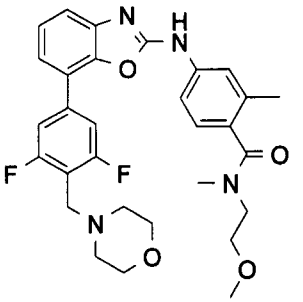


Ejemplo 183: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-etil-N,N-dimetil-benzamida:

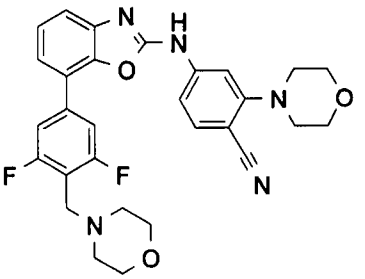
364



Ejemplo 184: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-metoxi-etil)-2,N-dimetil-benzamida:



Ejemplo 185: 4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-morfolin-4-il-benzonitrilo:



Ejemplo 186: Cápsulas Blandas

Se preparan 5,000 cápsulas de gelatina blanda, comprendiendo cada una, como ingrediente activo, 0.05 gramos de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los Ejemplos anteriores, como sigue:

365

Composición

Ingrediente activo	250 gramos
Lauroglicol	2 litros

Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partículas de aproximadamente 1 a 3 micras. Entonces se introducen porciones de 0.419 gramos de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

Ejemplo 187: Ensayos de perfilación de la familia de cinasa EPK JAK/TYK

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de cinasa JAK/TYK se puede demostrar como sigue:

Se utilizan las cuatro cinasas de la familia de cinasa JAK/TYK como proteínas de fusión con GST recombinantes purificadas, que contienen los dominios activos de cinasa. Se expresan GST-JAK1(866-1154), GST-JAK3(811-1124), y GST-TYK2(888-1187), y se purifican mediante cromatografía por afinidad. GST-JAK2(808-1132) se adquiere en Invitrogen (Carlsbad, EUA, #4288).

Los ensayos de cinasa se basan en el ensayo de cambio de movilidad de Caliper utilizando los sistemas LabChip 3000. Esta tecnología es similar a la electroforesis capilar y utiliza separación del sustrato y el producto impulsada por la carga en un chip microfluídico.

Todas las reacciones de cinasa se llevan a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos en un volumen de reacción total de 18 microlitros. Las placas de ensayo se preparan con 0.1 microlitros por pozo del compuesto de prueba en la concentración de prueba apropiada, como se describe bajo la sección "Preparación de diluciones de compuestos". Las reacciones se inician mediante la combinación de 9 microlitros de mezcla de sustrato (consistente en péptido y ATP) con 9 microlitros de dilución de cinasa. Las reacciones se incuban durante 60 minutos a 30°C y se detienen mediante la adición de 70 microlitros de regulador de paro (Hepes 100 mM, sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento, reactivo de recubrimiento al 0.1 por ciento, EDTA 10 mM, Brij 35 al 0.015 por ciento).

Se utilizan péptidos sintéticos fluorescentemente marcados como sustratos en todas las reacciones. Se utiliza un péptido derivado a partir de la secuencia de IRS-1 (péptido IRS-1, FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH_2 (SEQ ID NO: 1); véase J. Biol. Chem. 268(33), 25146-51 (1993)) para JAK1 y TYK2, y un péptido denominado como JAK3tide (FITC-GGEEEEYFELVKKKK-NH_2 (SEQ ID NO: 2); Upstate (Millipore), Temecula, California, EUA)) para JAK2 y JAK3. Las condiciones específicas del ensayo se describen en la Tabla 1:

GGEEEYFELVKKKK

367

Tabla 1: Condiciones de ensayo de los ensayos de cinasas individuales

Cinasa	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Regulador	Hepes 50 mM pH 7.5, Tween 20 al 0.02%, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, $MgCl_2$ 12 mM	Hepes 50 mM pH 7.5, Tween 20 al 0.02%, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, $MgCl_2$ 9 mM	Hepes 50 mM pH 7.5, Tween 20 al 0.02%, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, $MgCl_2$ 1.5 mM	Hepes 50 mM pH 7.5, Tween 20 al 0.02%, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, $MgCl_2$ 9 mM
DMSO	0.6 %	0.6 %	0.6 %	0.6 %
Cinasa conc.	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
Substrato de péptido conc.	5 µM	2 µM	2 µM	5 µM
ATP conc.	40 µM	20 µM	80 µM	30 µM

Las reacciones terminadas se transfieren a un lector Caliper LabChip 3000 (Caliper Life Siciences, Mountain View, California, EUA) y se mide el cambio de cada reacción mediante la determinación de la proporción de sustrato/producto.

Preparación de diluciones de compuestos

Los compuestos de prueba se disuelven en sulfóxido de dimetilo (10 mM) y se transfieren a tubos de matriz en forma de V o

de fondo plano de 1.4 mililitros que llevan un chip de matriz bidimensional único, mediante mazas de compuestos individuales. Los números de estos chips están distintivamente ligados a los números de identificación de los compuestos individuales. Las soluciones de suministro se almacenan a -20°C si no se utilizan inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, los frascos se descongelan y se identifican mediante un escáner, mediante lo cual se genera una hoja de trabajo que guía los siguientes pasos de trabajo.

Las diluciones de compuestos se hacen en placas de 96 pozos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 40 compuestos de prueba individuales en 8 concentraciones (puntos individuales) incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluye la producción de placas de pre-dilución, placas maestras, y placas de ensayo:

Placas de pre-dilución: Se utilizan placas de polipropileno de 96 pozos como las placas de pre-dilución. Se prepara un total de 4 placas de pre-dilución, incluyendo 10 compuestos de prueba, cada uno en las posiciones de las placas A1-A10, un compuesto estándar en A11, y un control de sulfóxido de dimetilo en A12. Todos los pasos de dilución se hacen en un robot Hamilton STAR (Hamilton, Co.., Reno, NV, EUA).

Placas maestras: 100 microlitros de las diluciones de compuestos individuales, incluyendo el compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre-dilución", se transfieren a una

"placa maestra" de 384 pozos, incluyendo las siguientes concentraciones: 1'820, 564, 182, 54.6, 18.2, 5.46, 1.82 y 0.546 µM, respectivamente, en el 90 por ciento de sulfóxido de dimetilo.

Placas de ensayo: Entonces se preparan placas de ensayo idénticas pasando por pipeta 100 nanolitros de cada una de las diluciones de compuestos de las placas maestras, a las "placas de ensayo" de 384 pozos. En lo siguiente, los compuestos se mezclan con 9 microlitros de los componentes de ensayo más 9 microlitros de enzima, correspondientes a los pasos de dilución a 1.181 que hacen posible las concentraciones finales de 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 y 0.003 µM, respectivamente. La preparación de las placas maestras es manejada por el robot Matrix PlateMate Plus (Thermo Fisher Scientific, Handforth, Cheshire, Reino Unido) y la réplica de las placas de ensayo por el robot HummingBird (Genomic Solutions, Inc., Ann Arbor, Michigan, EUA).

Con base en estos estudios, un compuesto de la invención muestra eficacia terapéutica en especial contra los trastornos dependientes de la cinasa de proteína, en especial enfermedades proliferativas mediadas por la actividad de cinasa JAK/TYK.

Los compuestos ejemplificados muestran las actividades inhibidoras de la enzima JAK2 con valores IC_{50} de 0.1 a 1,000 nM, como se muestra en la siguiente tabla:

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
1		0.3366667
2		0.29625
3		0.5833333
4		0.099
5		0.15
6		0.1782
7		0.21
8		0.368
9		0.59
10		0.1316667
11		0.1474
12		0.67
13		0.174

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
14		0.61
15		0.57
16	0.035	0.093
17	0.012	0.04
18	0.01	0.01
19		0.17
20		1
21	0.019	0.016
22		0.14
23		0.19
24	0.019	0.079
25		0.14
26		0.052
27		0.2
28		0.31
29	0.066	0.25

372

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
30	0.021	0.041
31	0.0162333	0.0605
32		0.27
33		0.29
34		0.54
35		0.12
36		0.12
37		0.24
38	0.31	0.45
39		1.2
40		1.1
41		0.41
42		1.2
43		1.9
44		0.93
45		0.95

373

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
46		0.35
47		0.5933333
48		0.7
49		0.52
50		0.61
51		0.45
52		0.15
53		0.5566667
54		0.35
55		0.42
56	0.051	0.11
57	0.037	0.15
58	0.037	0.0415
59		0.041
60	0.17	0.16
61		0.087

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
62	0.016	0.23
63		
64	0.0042	
65	0.00825	
66	0.00645	
67	0.014	
68	0.019	
69	0.0079	
70	0.0062	
71	0.015	
72	0.017	
73	0.00515	
74	0.005	

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
75	0.0065	
76	0.013	
77	0.0033	
78	0.0045	
79	< 0.003	
80	0.0062	
81	0.017	
82	0.0048	
83	< 0.003	
84	< 0.003	
85	0.0093	
86	0.079	
87	0.0048	
88	< 0.003	

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
89	0.06	
90	0.0565	
91	0.064	
92	0.0101	
93	0.052	
94	0.0069	
95	0.00685	
96	0.00435	
97	0.0215	
98	0.0052	
99	0.0192	
100	0.0165	

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
101	0.0036	
102	0.00565	
103	0.014	
104	0.015	
105	0.02	
106	0.00615	
107	0.0043	
108	0.0103	
109	0.011	
110	0.088	
111	0.0165	
112	0.0175	

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
113	0.27	
114	0.01415	
115	0.039	
116	0.015	
117	0.0295	
118	0.043	
119	0.0195	
120	0.039	
121	0.21	
122	0.01115	
123	0.0054	
124	0.0052	
125	0.0705	
126	0.165	

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
127	0.03	
128	0.019	
129	0.045	
130	0.00655	
131	0.0195	
132	0.021	
133	0.014	
134	0.098	
135	0.018	
136	0.018	
137	0.16	
138	0.014	

380

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
139	0.12	0.4
140	0.0037	0.14
141	0.0081	0.22
142	0.0585	0.7
143	0.0165	
144	0.725	
145	0.055	
146	0.0195	
147	0.028	
148	0.05	
149	0.062	
150	0.025	
151	0.0275	

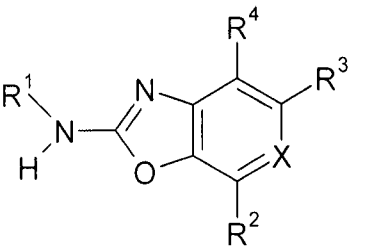
Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
152	0.18	
153	0.026	
154	0.0033	
155	0.0135	
156	0.0205	
157	0.01175	
158	0.021	
159	0.0062	
160	0.018	
161	0.08	
162	0.0089	
163	0.01155	

382

Ejemplo	IC50 con Prueba en el presente Ejemplo (micromoles/litro)	IC50 con prueba en descripción general (denominada como "método alternativo al que se da en los Ejemplos") (micromoles/litro) ("placa de evaporación instantánea")
164	0.00725	
165	0.011	
166	0.01115	
167	0.014	
168	0.13	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde:

X es N o CR^5, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido; y

R^2 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido, el cual está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo;

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o sales del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, si se menciona,

arilo insustituido o sustituido es una fracción aromática

con 6 a 14 átomos de carbono del anillo, más preferiblemente con 6 a 10 átomos de carbono del anillo, tal como fenilo o naftilo, que está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, más preferiblemente hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en heterociclilo insustituido o sustituido como se describe más adelante, en especial pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tal como oxo-pirrolidino, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-pirrolidinilo, 2,5-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-pirazolidinilo, piridinilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-piperidinilo, piperidino, piperidino sustituido por amino o N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, fenilo, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono y/o fenil-alquilo inferior)-amino, piperidinilo insustituido o sustituido por N-alquilo inferior enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo, piperazino, alquilo inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxo-tiomorfolino; alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de

carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y/o ciano]-fenilo o mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y/o ciano]-naftilo; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o hidroxi]-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, (alcoxilo inferior)-alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenoxilo, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxilo inferior; amino-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, naftoiloxilo, formilo (CHO), amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, por ejemplo, fenil- o naftil-alquilo inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo; alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como acetilo, benzoílo, naftoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-disustituido, tal como carbamoílo N-mono- o N,N-disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan a partir de alquilo inferior, (alcoxilo inferior)-alquilo inferior e hidroxi-alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, tiofenilo o tionaftilo, fenil- o naftil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-tionaftilo, halo-alquilo inferior-mercapto, sulfo, alcano inferior-sulfonilo, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilo inferior-sulfonilo, alquil-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como trifluoro-metan-sulfonilo; sulfonamido, benzo-

sulfonamido, azido, azido-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial azidometilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro; en donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxilo o naftoxilo) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido (o también de arilo sustituido, heterociclilo etc. mencionados en la presente) está él mismo insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres, de preferencia 1 ó 2, sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, en especial flúor, cloro, bromo o yodo, halo-alquilo inferior, tal como trifluoro-metilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior y/o alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo carbamoílo, ciano y/o sulfamoílo;

heterociclilo insustituido o sustituido es un radical heterocíclico que está insaturado (= que lleva el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el(los) anillo(s)), saturado o parcialmente saturado, y es de preferencia un anillo monocíclico o, en un sentido más amplio de la invención, bicíclico o tricíclico; y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, más preferiblemente de 4 a 10, y de una manera muy preferible 6 átomos del anillo; en donde uno o más, de preferencia uno a cuatro, en especial uno o dos átomos de carbono del anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y

azufre, teniendo el anillo de enlace de preferencia de 4 a 12, en especial de 5 a 7 átomos del anillo; cuyo radical heterocíclico (heterociclilo) está insustituido o substituido por uno o más, en especial 1 a 3, sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo sustituido; y en donde el heterociclilo es en especial un radical de heterociclilo seleccionado a partir del grupo que consiste en oxiranilo, azirinilo, aziridinilo, 1,2-oxatiolanilo, tienilo (= tiofenilo), furanilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzo-furanilo, benzo-furanilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizinilo, azepanilo, diazepanilo, en especial 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahidro-quinolilo, tetrahidro-isoquinolilo, decahidro-quinolilo, octahidro-isoquinolilo, benzo-furanilo, dibenzo-furanilo, benzo-tiofenilo, dibenzo-tiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, estando cada uno de estos radicales

insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, sustituyentes seleccionados a partir de aquéllos mencionados anteriormente para arilo sustituido,

y X, R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1.

o una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, si se menciona,

arilo insustituido o sustituido es fenilo, naftilo o indanilo que está insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de

384

1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, imidazol-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino,

340

alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, S-oxo-tiomorfolino-sulfonilo, S,S-dioxo-tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro;

y heterociclilo insustituido o sustituido es de preferencia pirrolilo, oxo-pirrolilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-indolilo o 1H-piridinonilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido

391

por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir de aquéllas justamente mencionadas para arilo sustituido,

o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CR^5 o N, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido,

en especial R^1 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, indolilo, dihidro-indolilo u oxo-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo

de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

R^2 es fenilo, naftilo, indanilo, piridilo, oxo-1H-piridilo, pirazolilo, tiofenilo, indolilo, dihidro-indolilo, oxo-dihidro-indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo de 1 a 7

átomos de carbono, oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperidin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-oxo-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo

395

de 1 a 7 átomos de carbono, imidazol-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, pirrolidino, oxo-pirrolidino, piperidino, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-(amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo, 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amino)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo, morfolin-1-carbonilo, tiomorfolin-1-carbonilo, S-oxo- o S,S-dioxo-tiomorfolin-1-carbonilo, sulfo, alcano

396

de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, S-oxo-tiomorfolino-sulfonilo, S,S-dioxo-tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

de preferencia en la posición *meta*, (más preferiblemente una vez) en la posición *meta* (de preferencia hasta una vez) y en la posición *para*;

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CR^5 o N, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido,

R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones

independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro,

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CR^5 o N, en donde R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo,

alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno;

R^1 es arilo insustituido o sustituido o es heterociclilo insustituido o sustituido,

R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o *1H*-benzo-imidazolilo, cada uno de los cuales está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo y está insustituido o sustituido por una a tres fracciones independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, N-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, [N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfinil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono-amino, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonil-amino, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoílo, sulfo, alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoílo, morfolino-

sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro, de preferencia en la posición *meta*, en la posición *meta* y *para*, o en la posición *para*;

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o de preferencia hidrógeno; y

R^4 es hidroxilo, amino o de preferencia hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CH o N;

R^1 es (en especial 3,4,5-)trimetoxi-fenilo o es 4-morfolino-fenilo, (en especial 3,4- o 3,5)-dimetoxi-fenilo, (en especial 4-) N-(2-metoxi-etil)-carbamoil-fenilo, o (en especial 4-)-N,N-(2-dimetil-amino-etil)-carbamoil-fenilo;

R^2 es fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-amino-metil-fenilo, 3-amino-metil-fenilo, 4-acetil-amino-metil-fenilo, 4-metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, 3-acetil-amino-metil-fenilo, 3-metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, 4-metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, 4-(N-metil-carbamoil)-metil-fenilo, 4-metan-sulfinil-metil-fenilo, 4-metan-sulfonil-metil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 3-amino-fenilo, 2-amino-fenilo, 3-N-metil-amino-fenilo, 4-N,N-dimetil-amino-fenilo, 4-acetil-amino-fenilo, 3-acetil-amino-fenilo, 4-metan-sulfonil-amino-fenilo, 4-metan-sulfonil-amino-fenilo, 3-metan-sulfonil-amino-fenilo, 4-carbamoil-fenilo, 3-carbamoil-fenilo, 4-(N-metil-carba-

400

moil)-fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil)-fenilo, 4-metan-sulfonil-fenilo, 3-metan-sulfonil-fenilo, 4-sulfamoil-fenilo*, 4-(N-metil-sulfamoil)-fenilo, 4-[N,N-(dimetil)-sulfamoil]-fenilo, 4-morfolino-sulfonil-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-nitro-fenilo, 3-amino-4-metil-fenilo, 3-amino-4-metoxi-fenilo, 3-amino-4-cloro-fenilo, 4-metoxi-3-nitro-fenilo, 2H-pirazol-3-ilo, 5-N-metil-carbamoil-tiofenilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, quinolin-6-ilo o isoquinolin-4-ilo, y

cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CH o N;

R^1 es fenilo, (en especial 3,4,5-)trimetoxi-fenilo*, (en especial 3,4- o 3,5-)dimetoxi-fenilo*, (en especial 4-)morfolino-fenilo, (en especial 4-) N-(2-metoxi-etil)-carbamoil-fenilo*, o (en especial 4-)N,N-(2-dimetil-amino-etil)-carbamoil-fenilo*, (en especial 4-)dimetil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)-(de preferencia 4-)-(2-metoxi-etil-piperazin-(en especial 1-)il-(en especial 3-)-metil-fenilo, (en especial 4-)pirrolidin-1-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 3-)metil-(en especial 4-)-4-metil-piperazin-1-carbonil-fenilo, (en especial 3- o 4-)4-metil-piperazin-1-il-fenilo*, (en especial 4-)-4-etil-piperazin-1-il-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)-4-metil-piperazin-1-il-(en especial 3-)ciano-fenilo, (en especial 4-)-piperazin-1-il-fenilo, (en

401

especial 4-)-4-ciclopropil-piperazin-1-il-fenilo, (en especial 4-)-4-(2-dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)4-isopropil-piperazin-1-il)-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)N,N-dietil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)4-etil-piperazin-1-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)N-metil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-4-(2-(N',N'-dimetil-amino)etil-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-metan-sulfonil-fenilo*, (en especial 4-)[(en especial 2-)-oxo-pirrolidin-1-il]-fenilo, (en especial 4-)N,N-dietil-amino-carbonil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 3-)-4-metil-piperazin-1-il-(en especial 4-)metil-fenilo, (en especial 3-)-4-metil-piperazin-1-il-(en especial 4-)metoxi-fenilo*, (en especial 3- o 4-)-morfolino-metil-(en especial 4- o 3-)metil-fenilo, (en especial 2-)acetil-amino-indan-(en especial 5-)ilo, (en especial 2-)oxo-2,3-dihidro-indol-(en especial 5-)ilo, (en especial 4-)metil-sulfinil-fenilo, (en especial 4-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)metil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)-N-(2-metoxi-etil)-amino-carbonil-fenilo, (en especial 4-)N,N-dimetil-carbamoil-fenilo, (en especial 3-)metan-sulfonil-amino-fenilo, (en especial 4-)metoxi-carbonil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)N,N-dimetil-carbamoil-(en especial 3-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(en especial 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)-N-(2-(N',N'-dimetil-

amino-etil)-N-metil-carbamoil-(en especial 3-)metil-fenilo*, 1,3-dimetil-oxo-1H-piridin-5-ilo, (en especial 3- o 4-)morfolino-(en especial 4- o 3-)metil-fenilo*, (en especial 4-)morfolino-metil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)morfolin-1-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-N-2-(metoxi-etil)amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 4-)-N-(3-N',N'-dimetil-amino-propil)-amino-carbonil-(en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 5-)-metil-(en especial 6-)metoxi-piridin-3-ilo, (en especial 4-)dimetil-carbamoil-(en especial 3,5-)dimetil-fenilo, (en especial 4-)dimetil-carbamoil-(en especial 3-)etil-fenilo, (en especial 4-(4-)N,N-dimetil-carbamoil-(en especial 3-)metil-fenilo o (en especial 4-)morfolino-(en especial 3-)ciano-fenilo;

R^2 es fenilo, (en especial 4-)metil-fenilo, (en especial 3-)metil-fenilo, (en especial 2-)metil-fenilo, (en especial 4-)-hidroxi-metil-fenilo, (en especial 4-)amino-metil-fenilo, (en especial 3-)amino-metil-fenilo, (en especial 4-)acetil-amino-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 3-)acetil-amino-metil-fenilo, (en especial 3-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-metil-fenilo, (en especial 4-)(N-metil-carbamoil)-metil-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfinil-metil-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-metil-fenilo, (en especial 3-)cloro-fenilo, (en especial 3-)hidroxi-fenilo, (en especial 4-)metoxi-fenilo, (en especial 3-)metoxi-fenilo*, (en especial 2-)metoxi-fenilo, (en especial 4-)amino-fenilo, (en especial 3-)amino-fenilo, (en especial 2-)amino-fenilo, (en especial 3-)N-metil-amino-fenilo, (en

especial 4-)N,N-dimetil-amino-fenilo*, (en especial 4-)acetil-amino-fenilo, (en especial 3-)acetil-amino-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-fenilo*, (en especial 4-)metan-sulfonil-amino-fenilo, (en especial 3-) metan-sulfonil-amino-fenilo*, (en especial 4-)carbamoil-fenilo, (en especial 3-)carbamoil-fenilo, (en especial 4-)(N-metil-carbamoil)-fenilo, (en especial 4-)-(N,N-dimetil-carbamoil)-fenilo, (en especial 4-)metan-sulfonil-fenilo*, (en especial 3-)metan-sulfonil-fenilo, (en especial 4-)sulfamoil-fenilo*, (en especial 4-)(N-metil-sulfamoil)-fenilo*, (en especial 4-)-[N,N-(dimetil)-sulfamoil]-fenilo, (en especial 4-)morfolino-sulfonil-fenilo, (en especial 4-)ciano-fenilo, (en especial 3-)ciano-fenilo, (en especial 3-)nitro-fenilo, (en especial 3-)amino-4-metil-fenilo, (en especial 3-)amino-4-metoxi-fenilo, (en especial 3-)amino-4-cloro-fenilo, (en especial 4-)metoxi-3-nitro-fenilo, (en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo, (en especial 3-)metil-(en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-) morfolin-4-il-metil-fenilo, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil-fenilo*, (en especial 3-)trifluoro-metil-(en especial 4-)morfolin-4-il-metil-fenilo, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)-[(de preferencia 4-)acetil-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)(de preferencia 4-)-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 4-)-[(de preferencia 4-)metil-piperazin-1-il]-metil-

fenilo, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)[(en especial 3-)oxo-piperazin-1-il]-metil-fenilo (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)-[(de preferencia 4-)metil-(en especial 3-)oxo-piperazin-1-il]-metil-fenilo, (en especial 4-)imidazol-1-il-metil-fenilo, (en especial 4-)-4-metil-piperazin-1-carbonil-fenilo, (en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 2- o 3-)fluoro-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 3-)metil-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 3,5-)difluoro-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-fenilo, (en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-fenilo, (en especial 3-)-fluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-fenilo*, (en especial 4-)morfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, [(en especial 4-)morfolin-4-carbonil-(1,1,dimetil)-metil]-fenilo, (en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, (en especial 3-)fluoro-(en especial 4-)S,S-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil-metil-fenilo*, 2H-pirazol-(en especial 3-)ilo, (en especial 5-)N-metil-carbamoil-tiofenilo, (en especial 4-)piridilo, (en especial 3-)piridilo, (en especial 2-)piridilo, (en especial 6-)metoxi-piridin-(en especial 3-)ilo, 1H-benzo-imidazol-(en especial 5-)ilo, quinolin-(en especial 6-)ilo o isoquinolin-(en especial 4-)ilo,

(en donde se prefieren especialmente las fracciones marcadas con un asterisco (*), así como las fracciones en donde se da la posición después de "en especial"), y

cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado a partir del grupo de compuestos con los siguientes nombres:

(7-m-tolil-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

(7-fenil-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

(7-piridin-3-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(2-metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-hidroxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(4-metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

(7-isoquinolin-4-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-cloro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(4-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-amino-4-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(2-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

(7-quinolin-6-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida;

7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida;

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzonitrilo;

[7-(2H-pirazol-3-il)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

N-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida;

N,N-dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida;

{7-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

N-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida;

N,N-dimetil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida;

N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metan-sulfonamida;

N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-acetamida;

N-{3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-acetamida;

[7-(4-amino-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-acetamida;

N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-metan-sulfonamida;

[7-(3-amino-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-

amina;

N-{3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-acetamida;

metil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-tiofen-2-carboxílico;

[7-(1H-benzo-imidazol-5-il)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[4-(4-amino-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[4-(3-amino-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-4-il]-bencen-sulfonamida;

[7-(3-metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina;

[7-(4-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina;

N-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metan-sulfonamida;

[7-(3-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina;

N-(2-metoxi-etil)-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida;

N-(2-dimetil-amino-etil)-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida;

4-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida;

4-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-N-metil-bencen-sulfonamida;

4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida;

N-metil-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-acetamida;

N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-metan-sulfonamida; y

[7-(4-metan-sulfinil-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[4-(4-Amino-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

(7-o-tolil-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzonitrilo:

(7-Piridin-2-il-benzo-oxazol-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-benzamida:

[7-(3-Nitro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-Metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

N-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencen-sulfonamida;

[7-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-Amino-4-cloro-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(4-Dimetil-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

N-{3-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metan-sulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado a partir del grupo de compuestos con los siguientes nombres:

[7-(3-amino-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina;

N-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-4-il]-bencil}-metan-sulfonamida;

4-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{7-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

[4-(2-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil-amino}-benzo-oxazol-7-il)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

{4-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona;

4-[7-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida;

2,N,N-trimetil-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida;

2,N,N-trimetil-4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida;

4-[7-(4-metan-sulfonil-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N,N-dimetil-benzamida;

2-(4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona;

2-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona;

2-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona;

(2-fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

4-{7-[2-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-fenil}-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{7-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-(2-fluoro-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-metanona;

4-[7-(4-metan-sulfinil-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida;

(2-metil-4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-

il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-3-fluoro-fenil}-benzo-oxazol-2-il-amino)-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3-fluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

2,N,N-trimetil-4-{7-[3-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida;

2,N,N-trimetil-4-[7-(4-morfolin-4-il-metil-3-trifluoro-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida;

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3-fluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

5-{7-[3-fluoro-4-(morfolin-4-caronil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

{2-fluoro-4-[2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona;

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-bencen-sulfonamida;

(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

412

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

(4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona;

(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina;

{4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona;

{4-[4-(2-dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina;

[4-(2-{4-[4-(2-dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil-amino}-benzo-oxazol-7-il)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida;

{4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona;

[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

(4-{2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

{4-[4-(2-dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-{7-[4-(1,1-

dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-amina;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-amina;

(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2,6-difluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

{2-metil-4-[7-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona;

2-(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona;

4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-bencen-sulfonamida;

[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-amina;

[7-(4-metan-sulfonil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-amina;

(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-metanona;

4-{7-[4-(4-acetil-piperazin-1-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-N,N-dietil-2-metil-benzamida;

4-[7-(3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N,N-dietil-2-metil-benzamida;

(4-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N-dimetil-benzamida;

[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-{3-metil-4-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-amina;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-dimetil-amino-etil)-2-metil-benzamida;

4-(7-{4-[2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-fenil}-benzo-oxazol-2-il-amino)-N,N-dietil-2-metoxi-benzamida;

2-{4-[2-(4-metan-sulfonil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-1-morfolin-4-il-etanona;

1-(4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-fenil)-pirrolidin-2-ona;

1-{4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-fenil}-pirrolidin-2-ona;

(4-{2-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

(2-metil-4-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

{2-fluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-

7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona;

N-{5-[7-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-indan-2-il}-acetamida;

N-(5-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-indan-2-il)-acetamida;

5-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

2-{4-[2-(4-metan-sulfinil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-1-morfolin-4-il-etanona;

[7-(4-imidazol-1-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

{7-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

[7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina;

4-[2-(4-metoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-N-metil-bencen-sulfonamida;

1-morfolin-4-il-2-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-etanona;

morfolin-4-il-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanona;

(4-metil-piperazin-1-il)-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanona;

{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanol;

4-[2-(3-metoxi-4-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-N-metil-

bencen-sulfonamida;

N-(2-metoxi-etil)-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida;

N,N-dimetil-4-[7-(4-sulfamoil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-benzamida;

N-(2-metoxi-etil)-4-{7-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida;

N-(3-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-fenil)-metan-sulfonamida;

metil-éster del ácido 2-metoxi-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzoico;

2-metoxi-N,N-dimetil-4-{7-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-benzamida;

2-metil-2-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-1-morfolin-4-il-propan-1-ona;

[4-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina;

{4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il}-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-amina;

[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-amina;

(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona;

2-(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-dimetil-amino-etil)-2,N-dimetil-benzamida;

N-(2-dimetil-amino-etil)-4-{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N-dimetil-benzamida;

[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

5-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona;

(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2-metil-fenil)-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-metanona;

[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina;

{7-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-benzo-oxazol-2-il}-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina;

(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-{4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-metanona;

{2-metil-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona;

2-metil-2-{4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-benzo-

oxazol-7-il]-fenil}-1-morfolin-4-il-propan-1-ona;

4-{4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-3,5-difluoro-fenil]-oxazolo-[5,4-c]-piridin-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{7-[3,5-difluoro-4-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-piperazin-2-ona;

4-(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2,6-difluoro-bencil)-piperazin-2-ona;

4-{7-[3,5-difluoro-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)-fenil]-benzo-oxazol-2-il-amino}-2,N,N-trimetil-benzamida;

4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-benzo-oxazol-7-il]-bencil}-1-metil-piperazin-2-ona;

4-(4-{2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil-amino]-benzo-oxazol-7-il}-2,6-difluoro-bencil)-1-metil-piperazin-2-ona;

4-[7-(4-metan-sulfinil-metil-3-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,N,N-trimetil-benzamida;

[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-metil-fenil]-[7-(4-metan-sulfonil-metil-3-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-amina;

[7-(4-metan-sulfinil-metil-3-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(4-metil-3-morfolin-4-il-fenil)-amina;

{4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-metoxi-etil)-2-metil-benzamida;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(3-dimetil-amino-propil)-2-metil-benzamida;

[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il]-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-amina;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2,6,N,N-tetrametil-benzamida;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-etil-N,N-dimetil-benzamida;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-N-(2-metoxi-etil)-2,N-dimetil-benzamida;

4-[7-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-benzo-oxazol-2-il-amino]-2-morfolin-4-il-benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para utilizarse en el tratamiento del cuerpo del animal, en especial humano.

12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el uso es en el tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK2 y/o JAK3.

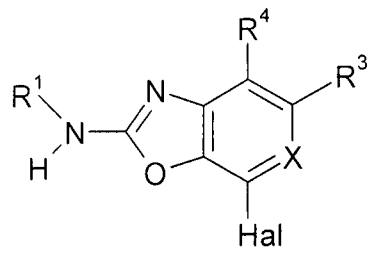
13. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK2 y/o JAK3.

15. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de una preparación farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK2 y/o JAK3.

16. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el cual comprende cualquiera de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



(II)

en donde X, R^1, R^3 y R^4 son como se definen para un compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1 o en cualquiera o más de las reivindicaciones 2 a 7, y Hal es halógeno, en especial bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico de la fórmula III:

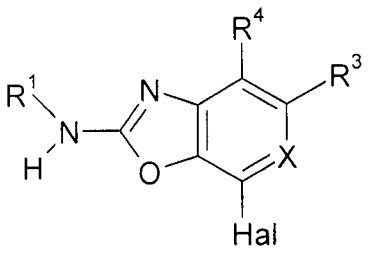
$$R^2\text{-}B(OH)_2 \qquad \text{(III)}$$

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula I,

o un derivado reactivo del mismo,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



(II)

en donde X, R^1, R^3 y R^4 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, en especial bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Stille, con un compuesto de organoestaño de la fórmula III*:

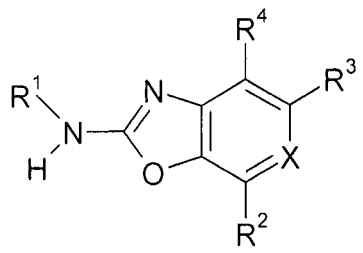
$$R^2\text{-}Sn(alk)_3 \qquad (III^*)$$

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula I, y alk es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

y, si se desea, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente del mismo, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I de uno o más isómeros diferentes que se puedan obtener de la fórmula I.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de benzoxazol 2,7-disustituido y oxazolo-[5,4-c]-piridina 2,4-disustituida de la fórmula I que se da más adelante, así como a sales de los mismos, a procesos para su preparación, a la aplicación de los mismos en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o animal, estos compuestos para utilizarse en el tratamiento (incluyendo profilaxis) del cuerpo del animal, en especial humano (especialmente con respecto a una enfermedad proliferativa), el uso de los mismos – solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes – para el tratamiento en especial de una enfermedad mediada por la cinasa de proteína tirosina (tal como una enfermedad tumoral) o para la fabricación de una preparación farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de esta enfermedad, un método para el tratamiento de esta enfermedad y una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad como se menciona. Los compuestos son de la fórmula I:



(I)

en donde los símbolos son como se definen en la descripción. Los compuestos inhiben, por ejemplo, JAK2 y JAK3.

* * * * *

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

<120> BENZOXAZOLES Y OXAZOLOPIRIDINAS QUE SON ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LAS CINASAS JANUS

<130> 50422A

<160> 3

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Derivado de Sustrato de Cinasa Receptora de Insulina IRS-1 marcado por FITC (mamífero), véase J. Biol. Chem. 268(33), 125146-51 (1993)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> X en el término C es ácido amino-caproico marcado por FITC

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> X en el término N es glicilamida (Gly-NH2)

<400> 1

Xaa Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Xaa

1 5 10

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sustrato peptídico marcado por FITC para JAK2 y JAK3, Caliper Sciences, Mountain View, California, EUA

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> X en el término C es glicina marcada por FITC

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> X en el término N es lisilamida (Lys-NH2)

<400> 2

Xaa Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

1125

220>

223> Sustrato peptídico para JAK2 y JAK3

400> 3

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15

426

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D263/58 C07D413/04 C07D498/04 A61K31/423 A61K31/4439
A61K31/4725 A61K31/4709 A61K31/5377 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/099204 A (ASTRAZENECA AB [SE]; HEMMERLING MARTIN [SE]; KLINGSTEDT TOMAS [SE]) 18 November 2004 (2004-11-18)	1,13,15, 16
P,X	WO 2007/025897 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BINGGELI ALFRED [CH]; CHRIST ANDREAS D [CH]; G) 8 March 2007 (2007-03-08) example 105	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 January 2008	15/01/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, Jeroen

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/007983

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004099204 A	18-11-2004	AU 2004236144 A1	18-11-2004
		BR PI0410081 A	16-05-2006
		CA 2524624 A1	18-11-2004
		CN 1784402 A	07-06-2006
		EP 1625126 A1	15-02-2006
		JP 2006525997 T	16-11-2006
		MX PA05012025 A	03-02-2006
		US 2006287355 A1	21-12-2006
WO 2007025897 A	08-03-2007	US 2007093521 A1	26-04-2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-024347- -00000-0000
Fecha: 2009-03-10 12:53:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 427

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 24347
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/007983
	Fecha inicio fase nacional	15/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5101

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 MAYO 2009
adpa11