



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0707719-0 A2**

(22) Data de Depósito: 09/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/343
A61K 31/4184
A61K 31/4192
A61K 31/4196
A61K 31/423
A61K 31/4245
A61K 31/426
A61K 31/4355
A61K 31/4365
A61K 31/437
A61K 31/4439
A61K 31/4525
A61K 31/454
A61K 31/4709
A61K 31/404

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2006 GB 0602768.4, 24/07/2006 GB 0614690.6, 29/09/2006 GB 0619281.9, 30/11/2006 GB 0623983.4

(73) Titular(es): Summit Corporation Plc

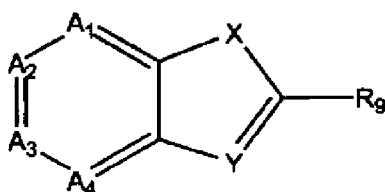
(72) Inventor(es): Andrew Mulvaney, Colin Richard Dorgan, Damien Price, Gary Nugent, Graham Michael Wynne, Jonathan Mark Tinsley, Olivier de Moor, Peter David Johnson, Richard Joseph Pye, Richard Storer, Stephen Paul Wren

(74) Procurador(es): MOMSEN LEONARDOS & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007050055 de 09/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/091106 de 16/08/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. São divulgados compostos da Fórmula (I): A₁, A₂, A₃ e A₄ que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR₁, X é um grupo divalente selecionado de O, S(O)_n, C=W, NR₄, NC(=O)R₅ e CR₆R₇, W é O, S, NR₂₀, Y é N ou CR₈, um de R₄, R₅, R₆, R₈, R₉ e NR₂₀ representa -L-R₃, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligante, adicionalmente, R₁, R₃ - R₉, que podem ser os mesmos ou diferentes, independentemente representam hidrogênio ou um substituinte e R₂₀ representa hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída por arila, alcóxi opcionalmente substituído por arila, arila, CN, alcóxi opcionalmente substituído, arilóxi opcionalmente substituído, alcanóila opcionalmente substituída, aroila opcionalmente substituída, NO₂, NR₃₀R₃₁, em que R₃₀ e R₃₁, que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído ou arila opcionalmente substituído; adicionalmente, um de R₃₀ e R₃₁ podem representar alcanóila opcionalmente substituído ou aroila opcionalmente substituída, n representa um número inteiro de 0 a 2, além disso, quando um par adjacente de A₁-A₄ cada um representa CR₁, então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B, quando X é CR₆R₇, R₆ e R₇, junto com o átomo de carbono aos quais estes estão ligados podem formar um anel C ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático da distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.



(1)

“USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE
ACEITÁVEL DO MESMO”

A presente invenção diz respeito a um método de tratamento de distrofia muscular de Duchenne.

5 A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular genética comum associada com a deterioração progressiva da função muscular, o primeiro foi descrito em 150 anos pelo neurologista francês, Duchenne de Boulogne, após o que a doença é denominada. O DMD foi caracterizado como um distúrbio recessivo ligado por X que afeta 1 em
10 3.500 homens causado pelas mutações no gene distrofina. O gene é o maior no genoma humano, abrangendo 2,6 milhões de pares de base de DNA e contendo 79 éxons. Aproximadamente 60% de mutações distrofina são maiores na inserção ou anulação que levam a erros na mudança da estrutura à
15 redispersições de estrutura pequenas. A vasta maioria de pacientes DMD falta a proteína distrofina. A distrofia muscular de Becker é muito branda na forma de DMD causada pela redução na quantidade, ou alteração no tamanho, da proteína distrofina. A alta incidência de DMD (1 em 10.000 espermatozoides ou óvulos) significa que a avaliação genética nunca eliminará a doença, de modo
20 que uma terapia efetiva é altamente desejável.

Um número de modelos de animais naturais ou projetados de DMD existem e produzem um suporte principal para estudos pré-clínicos (Allamand, V. & Campbell, K. P. Animal models for muscular dystrophy: valuable tools for the development of therapies. Hum. Mol. Genet. 9, 2459-
25 2467 (2000)). Embora os modelos de cachorro, gato e camundongo todos tiveram mutações no gene DMD e exibiram uma distrofinopatia bioquímica similar as que são vista em humanos, esta mostra variação surpreendentemente e considerável em termos do seu fenotipo. Humanos semelhantes, os modelos caninos (distrofia muscular de Golden retriever e

indicador de pêlo-curto alemão) tem um fenotipo severo; estes cachorros tipicamente morrem de deficiência cardíaca. Os cachorros oferecem a melhor fenocópia para doenças humanas, e são considerados uma alta marca de referência para estudos pré-clínicos. Infelizmente, a criação destes animais são caras e difíceis, e o curso de tempo clínico pode ser variável entre as ninhadas.

O camundongo mdx é o modelo usado mais amplamente devido a disponibilidade, período de gestação curto, período para amadurecer e custo baixo relativamente (Bulfield, G., Siller, W. G., Wight, P. A. & Moore, K. J. X distrofia muscular ligada por cromossomo (mdx) no camundongo. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 81, 1189-1192 (1984)).

Visto que a descoberta do gene DMD a cerca de 20 anos, graus variados do sucesso no tratamento de DMD foram atingidos em estudos de animais pré-clínico, alguns que estão sendo seguidos nos humanos. As estratégias terapêuticas presentes pode ser amplamente divididas em três grupos: primeiro, métodos de terapia de gene; segundo, terapia celular; e por último, terapia farmacológica. As terapias baseadas em células e gene oferecem vantagens fundamentais de prevenir a necessidade por deficiências secundárias corrigidas separadamente/ patologia (por exemplo, contraturas), especialmente se iniciada precoce no curso de uma doença. Infelizmente, estes métodos apresentam um número de barreiras técnicas. A resposta imunológica contra vetores virais, mioblastos e distrofina sintetizados novamente foram relatados, além disso a toxicidade, a falta de expressão estável e dificuldade na liberação.

Os métodos farmacológicos para o tratamento de distrofia muscular difere-se a partir de métodos com base em células e gene não sendo projetado para libertar o gene ausente e/ou proteína. No geral, as estratégias farmacológicas usa medicamentos/moléculas em uma tentativa de melhorar o fenotipo por meios tal como diminuição da inflamação, melhorando

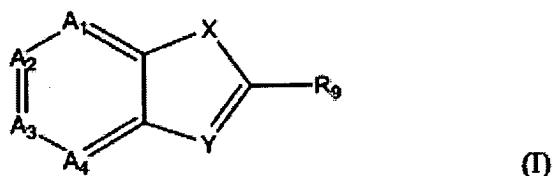
homeostase cálcica e aumentando comprometimento ou proliferação do progenitor muscular. Estas estratégias oferecem a vantagem que estas são fáceis para liberar sistemicamente e podem tirar vantagens de muitos tecidos de toxicidade e/ou imunológicos que diz respeito aos vetores e terapias com base celular. Embora as investigações com corticosteróides e cromoglicato de sódio, para reduzir inflamação, dantroleno para manter homeostase cálcica e clenbuterol para aumentar a força muscular, tendo produzido nenhum resultado promissor destas terapias potenciais ainda tem sido mostrada a ser efetiva no tratamento DMD.

Um método farmacológico alternativo é terapia de super-regulação. A terapia de super-regulação é baseada no aumento da expressão de genes alternativos para substituir um gene defeituoso e é particularmente benéfico quando uma resposta imune é aumentada contra uma proteína ausente previamente. A super-regulação de utrofina, um parálogo autossômico de distrofina foi proposto como uma terapia potencial por DMD (Perkins & Davies, Neuromuscul Disord, S1: S78-S89 (2002), Khurana & Davies, Nat Rev Drug Discov 2:379-390 (2003)). Quando a utropina é sub-expressada em camundongos mdx transgênicos esta localiza o sarcolema de células musculares e restauram os componentes do complexo de proteína associado por distrofina (DAPC), que evitam o desenvolvimento distrófico e por sua vez leva a melhora funcional do músculo esquelético. A liberação adenoviral de utrofina no cachorro foi mostrada para prevenir patologia. Início da expressão utrofina aumentada brevemente após a origem no modelo camundongo pode ser efetiva e nenhuma toxicidade é observada quando utrofina é expressada ubiquitosamente, que é promissor para a tradução desta terapia à humanos. A super-regulação de utrofina endógena aos níveis suficientes para diminuir a força de patologia se atingida pela liberação de compostos difusíveis pequenos.

Agora, observamos um grupo de compostos que super-

regulam utrofina endógena em avaliações preditivas e, deste modo, podem ser úteis no tratamento de DMD.

De acordo com a invenção, fornecemos o uso de um composto da Fórmula (I)



5 em que

A_1 , A_2 , A_3 e A_4 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR_1 ,

X é um grupo divalente selecionado de O, $S(O)_n$, $C=W$, NR_4 , $NC(=O)R_5$ e CR_6R_7 , W é O, S, NR_{20} ,

10 Y é N ou CR_8 ,

um de R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 e NR_{20} representa $-L-R_3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador,

adicionalmente, $R_3 - R_9$, que podem ser os mesmos ou diferentes, independentemente representam hidrogênio ou um substituinte e

15 R_{20} representa hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída por arila, alcóxi opcionalmente substituído por arila, arila, CN, alcóxi opcionalmente substituído, arilóxi opcionalmente substituído, alcanoíla opcionalmente substituída, aroíla opcionalmente substituída, NO_2 , $NR_{30}R_{31}$, em que R_{30} e R_{31} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa
20 hidrogênio, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída; adicionalmente, um de R_{30} e R_{31} pode representar alcanoíla opcionalmente substituído ou aroíla opcionalmente substituída,

n representa um número inteiro de 0 a 2,

além disso,

25 quando um par adjacente de $A_1 - A_4$ cada um representa CR_1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem

formar um anel B,

quando X é CR_6R_7 , R_6 e R_7 , junto com o átomo de carbono aos quais estes estão ligados podem formar um anel C,

quando um de A_1-A_4 é CR_1 , e R_1 representa COR_{16} , R_{16} é preferivelmente alcóxi ou $NR_{10}R_{11}$ ou um sal deste farmacologicamente aceitável,

na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático da distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.

Os compostos da fórmula I podem existir em formas diastereoméricas, enantioméricas e tautoméricas, todos que são incluídos dentro do escopo da invenção.

Certos compostos da fórmula I são novos. De acordo com a invenção, também fornecemos aqueles compostos da fórmula I que são novos, junto com os processos para sua preparação, as composições que os contenham, bem como seu uso como produtos farmacêuticos.

Alguns dos compostos que estão dentro do escopo da fórmula I são conhecidos, tal como, mas não como produtos farmacêuticos. De acordo com a invenção, reivindicamos compostos conhecidos na técnica tal como, mas não previamente descritos para uso como produtos farmacêuticos, as produtos farmacêuticos.

Todos os compostos da fórmula I podem ser feitos pelos métodos convencionais. Os métodos de fabricação de sistemas de anel heteroaromáticos são bem conhecidos na técnica. Em particular, os métodos da síntese são debatidos em Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1 (Eds.: AR Katritzky, CW Rees), Pergamon Press, Oxford, 1984 and Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compostos, Alan R. Katritzky (Editor), Charles W. Rees (Editor), E.F.V.

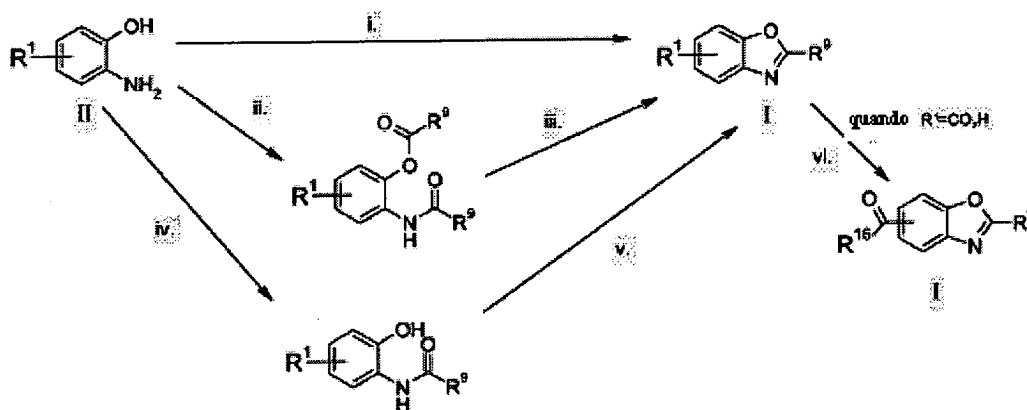
Scriven (Editor), Pergamon Pr, J une 1996. Outros recursos gerais que ajudaria a síntese dos compostos de interesse incluem March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley-Interscience; 5ª edição (15 de Janeiro de 2001). De importância particular são os métodos sintéticos debatidos em WO 2006/044503.

Alguns métodos gerais de síntese como as seguintes.

Benzoxazóis da fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis destes podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula II.

Esquema 1

Condições de reação:



i. R^9CO_2H (ou R^9COCl), PPA, calor; ou R^9COCl , dioxano, μ onda, então NaOH

ii. R^9COCl , piridina, temperatura ambiente

iii. TsO H, xilenos

iv. R^9CO_2H , HATU, piridina, DMF

v. PPA, calor

vi. HATU, DMF, iPr_2Net , $alquilNH_2$, temperatura ambiente

A formação de benzoxazol I pode ser realizado em uma variedade de maneiras, como ilustrado acima.

Por exemplo, a reação do composto da Fórmula II com um derivado de acila, tal como o ácido ou o cloreto ácido, e aquecimento em um solvente apropriado e uma temperatura apropriada na presença de um catalisador ácido, por exemplo ácido polifosfórico. Este é ilustrado acima

como etapa (i).

A reação pode ser realizada em um solvente aprótico, preferivelmente um solvente aprótico, polar, por exemplo tetraidrofurano, e uma temperatura de -10°C a $+150^{\circ}\text{C}$. Geralmente a reação pode ser realizada na temperatura de refluxo do solvente em pressão normal.

Alternativamente, o composto da Fórmula II pode ser reagido primeiro como um excesso de um derivado acila R^9COX (onde X é por exemplo Cl), tal que a acilação acontece tanto em oxigênio quanto em nitrogênio. Este pode ser levado a cerca de pela, por exemplo, reação em piridina em temperatura ambiente (etapa ii). O fechamento do anel para formar o composto da Fórmula II pode então ocorrer em uma etapa de fechamento do anel subsequente em que, por exemplo, o produto acilado duplamente é aquecido em xilenos na presença de um catalisador ácido tal como um ácido sulfônico (etapa iii).

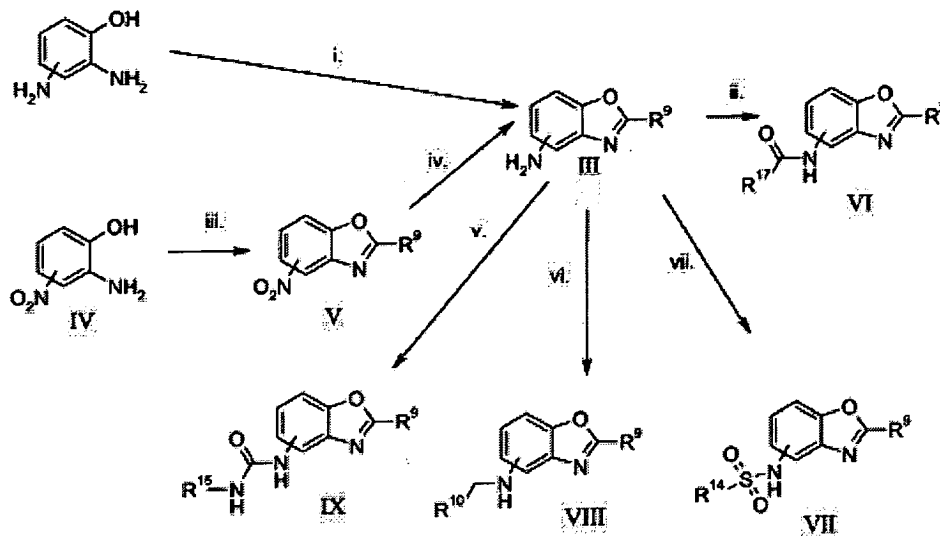
Um outro exemplo ilustrativo da formação de um composto da Fórmula I é mostrado pela etapa iv e v. Primeiro a amina é ligada a um ácido usando um reagente de ligação de peptídeo. Os reagentes de ligação disponíveis são bem conhecidos aqueles habilitados na técnica, e incluem HBTU, TBTU e HATU. A formação amida na presença de um reagente de ligação apropriado ocorre, por exemplo, em DMF na presença de um ácido nucleofílico tal como piridina.

Quando $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{H}$, este ácido pode ser ligado como uma amina como mostrado pela etapa (vi). As condições de ligação adequadas incluem o uso de HATU em DMF na presença de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, R^{16}NH_2 em temperatura ambiente.

Os compostos em que os anéis de 6 membros são substituídos com um derivado de amida são de interesse particular. Estes podem ser produzidos a partir de um derivado de amina intermediário III.

Esquema 2

Condições de reação:



i. Como para (i); Esquema 1

ii. $R^{17}\text{COCl}$, piridina (ou NEt_3 , DCM); ou $R^9\text{CO}_2\text{H}$, HATU,

5 piridina, DMF

iii. Como para (i); Esquema 1

iv. SnCl_2 , EtOH, calor; ou Pd/C , H_2 , IMS; ou Fe , NH_4Cl , IMS

/ água, calor

v. $R^9\text{NCO}$, DCM, temperatura ambiente

10 vi. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $R^{10}\text{CHO}$, DCE, temperatura ambiente

vii. $R^{14}\text{SO}_2\text{Cl}$, piridina, DCM, temperatura ambiente

A amina intermediária III pode ser sintetizada pelo uso do método resumido no esquema 1, etapa (i) em que $R^1 = \text{NH}_2$, ou alternativamente, em um processo de duas etapas como definido pelas etapas (iii) e (iv) do esquema 2. O derivado benzoxazol substituído por nitro V é produzido a partir de derivado de fenila substituído por nitro IV, também no método análogo aquele ilustrado pela esquema 1, etapa 1, e então o derivado nitro-benzoxazol V é reduzido em uma etapa subsequente para dar uma amina intermediária III. A pessoa habilitada é bem atenta aos métodos adequados para reduzir um grupo nitro para dar uma amina. Os métodos seletivos para a redução de NO_2 a NH_2 incluem Sn/HCl , ou $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ em um solvente

15

20

adequado, por exemplo etanol em uma temperatura de 0° a 80°C ou aquecimento na presença de ferro, NH₄Cl em espíritos metilados industriais / água.

A amina intermediária III pode então ser ligada como requerida.

Os derivados de amida da fórmula VI pode ser produzidos pela ligação de amina III com um derivado de acila. Este pode ser atingido pela, por exemplo, reação de um cloreto ácido apropriado e piridina, ou em CH₂Cl₂ (etapa ii).

Os derivados de sulfonamida VII pode ser produzidos pela reação de amina III com um cloreto de sulfonila apropriado em, por exemplo, CH₂Cl₂ na presença de piridina em temperatura ambiente.

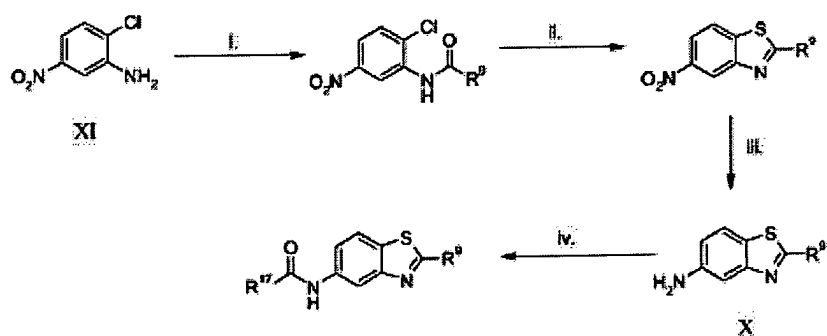
Os derivados de amina VIII pode ser produzido pelo uso de uma estratégia de aminação redutiva apropriada. Os métodos de aminação redutiva são bem conhecidos na técnica. Estes incluem, por exemplo, reação da amina com um aldeído apropriado e triacetoxiboroidreto de sódio em 1,2-dicloroetano.

Os derivados de uréia da fórmula IX podem ser produzidos, por exemplo, pela reação da amina III com o isocianato apropriado, por exemplo, em temperatura ambiente em CH₂Cl₂.

Os benzotiazóis da fórmula X ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula XI.

Esquema 3

Condições de reação:



- i. $R^9\text{COCl}$, piridina, temperatura ambiente
- ii. Na_2S , S_8 , IMS, calor
- iii. Fe , NH_4Cl , IMS, calor
- iv. $R^{17}\text{COCl}$, piridina (ou NEt_3 , DCM); ou $R^{17}\text{CO}_2\text{H}$, HATU,

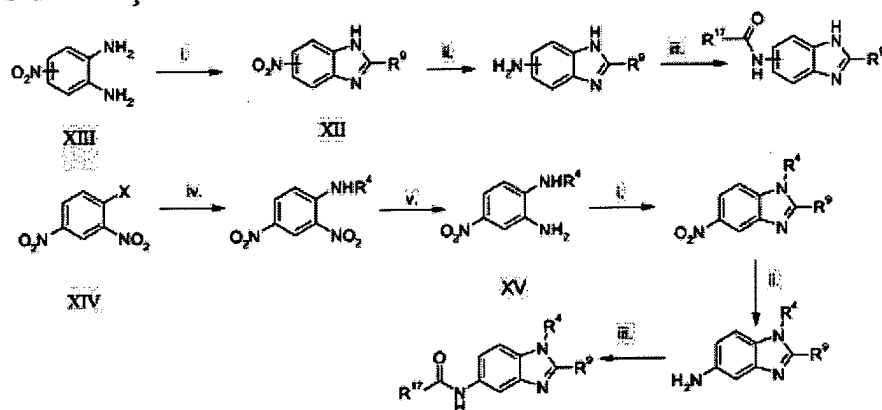
5 piridina, DMF

Os compostos da fórmula XI podem ser convertidos à amida correspondente pela, por exemplo, reação com o cloreto ácido apropriado em piridina (etapa (i)), ou pelo uso de um reagente de ligação de peptídeo apropriado. Tais métodos são bem conhecidos aquela pessoa habilitada na técnica como debatido neste acima.

A amida então pode ser convertida ao nitro-benzotiazol da fórmula XII em um procedimento de pote único envolvendo a reação com Na_2S , S_8 em temperatura elevada em espírito metilado industrial. O derivado de nitro XII pode ser reduzido como debatido previamente e a amina primária resultante manipulada em uma maneira análoga à amina primária no esquema 2 das etapas (ii), (v), (vi) e (vii).

Esquema 4

Condições de reação:



- i. $R^9\text{CO}_2\text{H}$, PPA, calor; ou $R^9\text{COCl}$, piridina; então PPA, calor
- ii. SnCl_2 , IMS, calor; ou Pd/C , H_2 , IMS
- iii. $R^{17}\text{COCl}$, piridina etc (como pelo Esquema 1)
- iv. $R^4\text{NH}_2$, DMSO, base, calor

v. Ditionita sódica, THF / água; também ver (ii)

Os bezimidazóis da fórmula XII podem ser produzidos de acordo com o esquema 4. A reação de um derivado de diaminofenila da fórmula XIII com um derivado de acila, tal como um ácido ou um cloreto

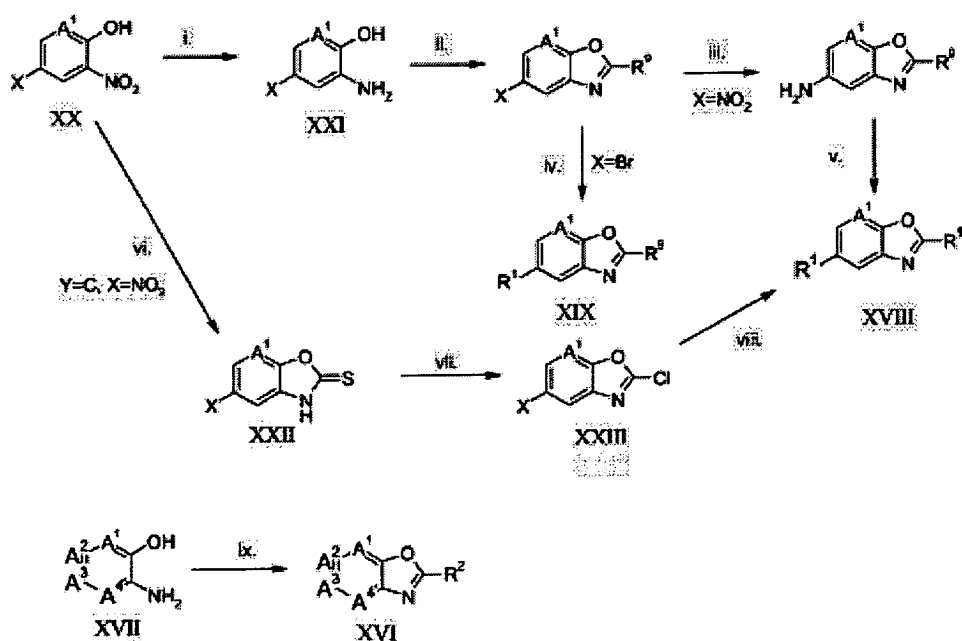
5 ácido em um solvente apropriado e em uma temperatura apropriada na presença de um catalisador ácido, por exemplo ácido polifosfórico, produtos de um derivado de benzimidazol da fórmula XII. este é ilustrado acima como etapa (i). O grupo nitro então pode ser reduzido e manipulado para produzir outra funcionalidade como debatida neste acima.

Alternativamente, os benzimidazóis podem ser produzidos pela de um composto di-nitro da Fórmula XIV, em que X representa um grupo de partida, preferivelmente um halogênio tal como cloro ou flúor, com uma amina, por exemplo, em DMSO em temperatura elevada na presença de uma base. A redução seletiva subsequente de um grupo nitro usando ditionita

10 sódica em THF/água então pode acontecer para dar uma diamina da fórmula XV. O fechamento do anel para formar um benzimidazóis, e manipulação do grupo nitro pode então proceder como ilustrado e debatido previamente.

Esquema 5

Condições de reação:



i. hidrato de Na_2S , MeOH , NH_4Cl , água; ou $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ / EtOH ; ou SnCl_2 , EtOH

ii. Como para (i), Esquema 1; ou R^9COCl , piridina; então PPA, calor

5 iii. SnCl_2 , EtOH , calor

iv. $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , dioxano / água, μ onda

v. R^{17}COCl , piridina, temperatura ambiente

vi. $\text{EtOC}(\text{S})\text{SK}$, piridina, calor

vii. SOCl_2 ; ou POCl_3

10 viii. $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , solvente

ix. PPA, $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ calor

Os benzoxazóis da fórmula XVI podem ser feitos pelo métodos análogos por aqueles debatidos previamente. Por exemplo o método ilustrado acima (ix) envolve aquecimento de um composto da Fórmula XVII em um solvente apropriado na presença de catalisador ácido e um derivado de acila apropriado por exemplo um ácido carboxílico.

Os benzoxazóis da fórmula XVIII e XIX podem ser sintetizados a partir de um composto de nitro apropriado da Fórmula XX. A redução do composto de nitro XX dá o álcool amino correspondente XXI (por exemplo usando Sn / HCl , ou qualquer dos outros métodos apropriados bem conhecido à pessoa habilitada na técnica). A formação de benzoxazol por intermédio da reação do álcool amino com um derivado de acila apropriado pode então ser atingido usando qualquer dos métodos divulgados neste acima.

Para oxazóis da fórmula XXIII em que $\text{X} = \text{Br}$, uma reação de ligação Suzuki pode então ser usado para dar derivados adicionais. Um exemplo de condições apropriadas são $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , dioxano / água, μ onda, em que um benzoxazol da fórmula XIX resulta. A pessoa habilitada na técnica é familiar com reações de ligação Suzuki e podem facilmente manipular as condições para produzir uma ampla variedade dos

compostos.

Para oxazóis produzidos pela etapa (ii) em que $X = \text{NO}_2$, o grupo nitro pode ser reduzido à amina correspondente, usando qualquer dos métodos bem conhecidos àquela pessoa habilitada na técnica debatido neste
5 acima. A amina pode ser então manipulada usando, por exemplo, qualquer dos métodos debatidos no esquema 2 acima, para dar, por exemplo, um composto da Fórmula XVIII.

Alternativamente, os benzoxazóis da fórmula XVIII podem ser feitos, também a partir do composto da Fórmula XX, por intermédio de
10 tiocarbamato XXII, que é produzido pelo aquecimento de um composto da Fórmula XX com EtOC(S)SK em piridina. O composto da Fórmula XXII pode ser convertido ao cloreto da fórmula XXIII por exemplo pelo uso de reagentes bem conhecidos tal como SOCl_2 ou POCl_3 . Uma ligação Suzuki usando, por exemplo, condições ilustradas pela etapa viii acima dando um
15 benzoxazol da fórmula XVIII.

Nos processos acima pode ser necessário para qualquer grupo funcional, por exemplo hidróxi ou grupos amino, presentes no material de partida a ser protegido, deste modo pode ser necessário remover um ou mais grupos protegidos para gerar o composto da Fórmula I.

Os grupos de proteção adequados e métodos para sua remoção
20 são, por exemplo, aqueles descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene and P.G.M. Wutts, John Wiley and Sons Inc., 1991. Os grupos hidróxi podem, por exemplo, ser protegido pelos grupos arilmetila tal como fenilmetila, difenilmetila ou trifenilmetila; grupos acila tal como
25 acetila, tricloroacetila ou trifluoroacetila; ou como derivados de tetraidropiranila. Os grupos de proteção amino incluem grupos arilmetila tal como benzila, (R,S)- α feniletila, difenilmetila ou trifenilmetila, e grupos acila tal como acetila, tricloroacetila ou trifluoroacetila. Os métodos convencionais de desproteção podem ser usados incluindo hidrogenólise, hidrólise de ácido

ou base, ou fotólise. Os grupos arilmetila podem, por exemplo, ser removidos pela hidrogenólise na presença de um catalisador de metal por exemplo paládio ou carvão. Os grupos tetraidropirânica podem ser clivados pela hidrólise sob condições ácidas. Os grupos acila podem ser removidos pela
5 hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio ou carbonato de potássio, ou um grupo tal como tricloroacetila pode ser removido pela redução com, por exemplo, zinco e ácido acético.

Os compostos da fórmula I, e sais destes, podem ser isolados a partir de suas misturas de reação usando técnicas convencionais.

10

Os sais dos compostos da fórmula I podem ser formados pela reação do ácido livre, ou um sal deste, ou uma base livre, ou um sal ou derivado deste, com um ou mais equivalentes da base ou ácido apropriado. A reação pode ser realizada em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel ou em um solvente em que o sal é solúvel, por exemplo. etanol, tetraidrofurano
15 ou éter dietílico, que podem ser removidos à vácuo, ou pela secagem por congelamento. A reação também pode ser um processo metatético ou pode ser realizado em uma resina trocadora de íon.

15

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I incluem sais de metal alcalino, por exemplo sais de potássio e
20 sódio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo sais de magnésio e cálcio; sais dos elementos do grupo III, por exemplo sais de alumínio; e sais de amônio. Os sais com bases orgânicas adequadas, por exemplo, sais com hidroxilamina; alquilaminas inferiores, por exemplo metilamina ou etilamina; com alquilaminas inferiores substituídas, por exemplo hidróxi alquilaminas
25 substituídas; ou com compostos heterocíclico de nitrogênio monocíclico, por exemplo piperidina ou morfolina; e sais com aminoácidos, por exemplo com arginina, lisina etc, ou um derivado de N-alquila deste; ou com um aminoaçúcar, por exemplo N-metil-D-glucamina ou glucosamina. Os sais fisiologicamente aceitáveis não tóxicos são preferidos, embora outros sais são

também úteis, por exemplo no produto de isolamento e purificação.

Os diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo cromatografia ou cristalização fracional. Os vários isômeros ópticos podem ser isolados pela separação de um racêmico ou
5 outra mistura dos compostos usando técnicas convencionais, por exemplo cristalização fracional ou HPLC. Alternativamente os isômeros ópticos desejados podem ser feitos pela reação dos materiais de partida ativo opticamente apropriado sob condições que não causarão racemização.

Os substituinte que a alquila pode representar incluem metila,
10 etila, butila, por exemplo sec butila.

O halogênio pode representar F, Cl, Br e I, especialmente Cl.

Os exemplos dos substituintes que R_3 no composto da Fórmula 1 pode representar incluem alquila, alcóxi ou arila, cada um opcionalmente substituído por uma ou mais, preferivelmente um a três substituintes, R_2 , que
15 pode ser o mesmo ou diferente.

Além disso, quando L é ligação simples, R_3 pode representar tioalquila opcionalmente substituída por alquila ou arila opcionalmente substituída,

20 tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,
arila opcionalmente substituído,

hidroxila,

NO_2 ,

CN,

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

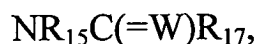
25 halogênio,

SO_2R_{12} ,

$\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{14}$,

$\text{C}(=\text{W})\text{R}_{16}$,

$\text{OC}(=\text{W})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$



R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{40} e R_{41} , que podem ser o mesmo ou que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R_{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

quando R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, que o R_{10} e R_{11} , podem ser os mesmos ou diferentes, pode representar hidrogênio, COalquila e CO arila opcionalmente substituída,

R_{16} e R_{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, cada um, representar

alquila substituído por um ou mais de halogênio, arila opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,

arilóxi opcionalmente substituído,

arila ou $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

e quando R_{16} ou R_{17} representam $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, um R_{10} e R_{11} , podem representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila opcionalmente substituído,

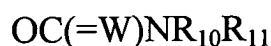
e além das definições divididas com R_{17} , R_{16} pode representar hidróxi.

Os exemplos dos substituintes que R_1 e R_2 , podem ser os mesmos ou diferentes, pode representar inclui:

alquila opcionalmente substituído por um ou mais halogênio, alcóxi ou arila opcionalmente substituída, tioarila ou arilóxi,

alcóxi opcionalmente substituído por alquila opcionalmente ou

arila opcionalmente substituída, hidroxila,



arila opcionalmente substituída,

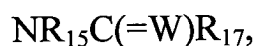
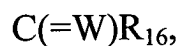
tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila

5 opcionalmente substituída,

tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,



10 halogênio,



15 R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} e R_{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

20 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R_{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

quando R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, que o R_{10} e R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem representar hidrogênio, COalquila e CO arila
25 opcionalmente substituída,

R_{16} pode representar hidróxi, alcóxi, ou $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

R_{17} pode representar alquila substituído por um ou mais de halogênio, alcóxi, arila opcionalmente substituída ou $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

e quando R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, que $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ pode

representar hidrogênio, COalquila e CO arila opcionalmente substituída.

Quando L representa um grupo ligador, os exemplos de grupos ligadores que L podem representar inclui:

O, S, $(CO)_nNR_{18}$,

5 alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, cada um dos quais podem ser opcionalmente interrompidos por um ou mais de O, S, NR_{18} , ou uma ou mais ligações simples, duplas ou triplas C-C,

uma ligação simples ou dupla -N-N-,

R_{18} representa hidrogênio, alquila, COR_{16} .

10 Quando L é $(CO)_nNR_{18}$, n pode representar 0, 1 ou 2, quando n é 1 ou 2, R_{18} preferivelmente representa hidrogênio.

Embora o escopo para variação de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 seja grande, preferivelmente R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 representam hidrogênio, alquila ou arila opcionalmente substituída.

15 Preferivelmente Y representa N e X representa O, S ou NR_4 . Que é preferivelmente o composto de acordo com a fórmula I é um benzoxazol, um benzotiazol ou um benzimidazol.

Embora qualquer um de R_4 , R_6 , R_8 ou R_9 pode representar -L- R_3 -, nos compostos preferidos R_9 representam -L- R_3 .

20 Alquila pode representar qualquer cadeia alquila. As alquilas incluem alquila saturada e insaturada, reta e ramificada, bem como alquila cíclica, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila. Entretanto, preferivelmente, quando qualquer um dos substituintes representa alquila, alquila é saturada, linear ou ramificada e tem de 1 a 10

25 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono e mais preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Quando qualquer um dos substituintes representa alquila, um grupo preferido particularmente é cicloalquila, por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

A arila pode representar qualquer sistema aromático. Preferivelmente, nos compostos da fórmula I, arila é um hidrocarboneto aromático ou um heterociclo aromático de 5 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio como um constituinte do anel além do carbono. Preferimos heterociclos que contém um ou dois heteroátomos. Os heterociclos aromáticos que podem ser mencionados incluem furano, tiofeno, pirrol, piridina.

Preferivelmente particular, quando arila é um hidrocarboneto aromático, a arila representa um sistema bicíclico ou monocíclico de 6 a 10 membros, por exemplo fenila ou naftaleno.

Heterociclos insaturados e saturados que podem ser mencionados incluem aqueles contendo átomos de 4 a 7 anéis, preferivelmente átomos de 5 ou 6 anéis, contendo preferivelmente um a dois heteroátomos selecionado de N, S e O. Os heterociclos que podem ser mencionados incluem pirrolidina, piperidina, tetraidrofurano, piperazina e morfolina. Os heterociclos contendo N são particularmente preferidos, por exemplos quando as formar $NR_{10}R_{11}$ de um anel heterocíclico.

Como detalhado acima, quando um par adjacente de $A_1 - A_4$ cada um representa CR_1 , os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B. Também, quando X é CR_6R_7 , R_6 e R_7 , junto com o carbono aos quais estes estão ligados podem formar um anel C. Preferivelmente o anel B e/ou o anel C é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 10 membros saturado ou insaturado.

Preferivelmente particular o anel B é anel de benzeno.

Preferivelmente particular o anel C é um anel carbocíclico saturado ou insaturado de 3 a 10 membros.

Preferimos particularmente os compostos em que pelo menos um R_1 representa $NR_{15}C(=W)R_{17}$, mais particularmente o grupo $NR_{15}COR_{17}$.

Também preferimos os compostos em que pelo menos um R_1 representa $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$.

Para um grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R_1 representa um grupo amida NHCOR_{17} , em que R_{17} é

5 selecionado de:

alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$,

alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído por fenila

alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído por alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,

haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$,

10

perfluoroalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$,

fenila opcionalmente substituído por um ou mais de halogênio,

alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, amino, (alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, di(alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$) amino ou fenila,

CH:CH fenila,

15

naftila, piridinila, tiofenila e furanoila.

Preferimos os compostos em que um ou ambos de R_1 e R_2 são outros do que $-\text{COOH}$.

Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R_1 representa um grupo $\text{NR}_{15}\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, então em que R_{10} e

20

R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes, são selecionados de arila opcionalmente substituída, alquila e COarila opcionalmente substituída. Um grupo preferido particularmente que pelo menos um de R_1 pode representar é NHCONHR_{15} e R_{15} é selecionado de fenila, alquila C_1 a C_6 e COfenila opcionalmente substituído por um ou mais halogênio.

25

Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R_1 representa alquila C_1 a C_6 , opcionalmente substituído por fenila ou um heterociclo insaturado ou saturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionado de N, S e O.

Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente

pelo menos um R_1 representa COR_{16} e R_{16} é alcóxi C_1-C_6 , amino, (alquila C_1-C_6)amino ou di(alquila C_1-C_6) amino.

Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R_1 representa:

5 NO_2 ,
 halogênio,
 amino ou (alquila C_1-C_6)amino ou di(alquila C_1-C_6) amino em que a alquila C_1 a C_6 é opcionalmente substituída por fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

10 $NHSO_2$ alquila C_1-C_6 , $NHSO_2$ fenila,
 SO_2 alquila C_1-C_6 ,
 fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1 a C_6 C_1-C_6 ,
 um heterociclo mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 5 a 10 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionado de N, S e O.

15 Também existe um amplo escopo para variação do grupo R_3 . Preferivelmente R_3 representa arila e é opcionalmente substituído por um a três substituintes, R_2 , que podem ser os mesmos ou diferentes.

Preferivelmente particular, R_3 é um sistema mono ou bicíclico aromático de 5 a 10 membros, especialmente um sistema mono ou bicíclico
 20 aromático de 5 a 10 membros de hidrocarboneto, por exemplo benzeno ou naftaleno.

Alternativamente, o sistema mono ou bicíclico aromático de 5 a 10 membros, pode ser um sistema heterocíclico contendo até três heteroátomos selecionado de N, O e S, por exemplo a tiofeno, furano, piridina
 25 ou pirrol.

Preferivelmente os substituintes R_2 é/são selecionado de:

alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituído por tiofenila ou fenóxi, cada um opcionalmente substituído por halogênio,
 alcóxi C_1-C_6

fenila,

tioalquila C_1-C_6

tiofenila, opcionalmente substituído por halogênio,

NO_2 ,

5

CN

$NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou junto com o nitrogênio ao qual este está ligado a forma de um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S,

10

halogênio

SO_2R_{12} , em que R_{12} representa um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S

$NHCOR_{17}$, em que R_{17} representa

alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituído por:

15

fenila ou halogênio, ou

fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1-C_6 , carbóxi ou halogênio, ou

um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6

20

membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C_1 a C_6 , carbóxi ou um grupo $SO_2NR_{10}R_{11}$,

Preferivelmente particular quando R_2 representa $NR_{10}R_{11}$,

$NR_{10}R_{11}$ representa N-pirrol, N-piperidina, alquila $N'(C_1-C_6)$ N piperazina ou N-morfolina.

25

Preferivelmente o grupo ligador L representa:

-NH.NH-

CH=CH

$NCOR_{16}$ em que R_{16} representa fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por

halogênio, alcóxi C_1 a C_6 , carbóxi.

A_1 - A_4 pode representar N ou CR_1 . Conseqüentemente, o anel de membros de benzoxazol pode conter 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio. As formas de realização da invenção existem em que dois de A_1 - A_4 representam nitrogênio, um de A_1 - A_4 representa nitrogênio e em que todos de A_1 - A_4 representam CR_1 .

Em um grupo preferido particularmente dos compostos:

A_1 , A_2 , A_3 e A_4 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR_1 ,

10 X é um grupo divalente selecionado de O, $S(O)_n$, $C=W$, NR_4 , $NC(=O)R_5$ e CR_6R_7 ,

W é O, S, NR_{20} ,

Y é N ou CR_8 ,

15 um de R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 e NR_{20} representam -L- R_3 , em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador,

adicionalmente, R_4 - R_9 , que podem ser os mesmos ou diferentes, independentemente representam hidrogênio ou um substituinte e

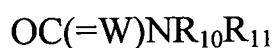
20 R_{20} representa hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituído por arila, alcóxi opcionalmente substituído por arila, arila, CN, alcóxi opcionalmente substituído, arilóxi opcionalmente substituído, alcanóila opcionalmente substituída, aroíla opcionalmente substituída, NO_2 , $NR_{30}R_{31}$, em que R_{30} e R_{31} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída; adicionalmente, um de R_{30} e R_{31} pode representar alcanóila
25 opcionalmente substituído ou aroíla opcionalmente substituída,

n representa um número inteiro de 0 a 2,

R_3 representa alquila, alcóxi ou arila, cada um opcionalmente substituído por um a três substituintes, R_2 , que pode ser os mesmos ou diferentes

R_1 e R_2 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam:
 alquila opcionalmente substituído por um ou mais halogênio,
 alcóxi ou arila opcionalmente substituída, tioarila ou arilóxi,

alcóxi opcionalmente substituído por alquila opcionalmente
 5 por ou arila opcionalmente substituída, hidroxila,



arila opcionalmente substituída,

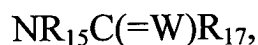
tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila
 opcionalmente substituída,

10 tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,



halogênio,

15 $SO_2R_{12},$



20 $R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}$ e R_{17} , que podem ser os
 mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente
 substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
 substituída,

além disso,

$NR_{10}R_{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode

25 formar um anel,

R_{12} pode ter o mesmo significado como $NR_{10}R_{11}$,

quando R_{17} representa $NR_{10}R_{11}$, que $NR_{10}R_{11}$ pode representar
 hidrogênio, COalquila e

COarila opcionalmente substituída,

R_{16} pode representar hidróxi, alcóxi, ou $NR_{10}R_{11}$,

R_{17} pode representar alquila substituído por um ou mais de halogênio, alcóxi, arila opcionalmente substituída ou $NR_{10}R_{11}$,

e quando R_{17} representa $NR_{10}R_{11}$, que $NR_{10}R_{11}$ pode
5 representar hidrogênio, COalquila e

CO arila opcionalmente substituída,

e além disso,

quando um par adjacente de $A_1 - A_4$ cada um representa CR_1 ,
então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem
10 formar um anel B,

quando X é CR_6R_7 , R_6 e R_7 , junto com o átomo de carbono aos
quais estes estão ligados podem formar um anel C,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

na fabricação de um medicamento para o tratamento
15 terapêutico e/ou profilático da distrofia muscular de Duchenne, distrofia
muscular de Becker ou caquexia.

Também fornecemos um método para o tratamento ou
profilaxia de distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou
caquexia no paciente em necessidade destes, compreendendo administrar ao
20 paciente uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) ou um sal
farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da fórmula I para uso no tratamento de DMD
será geralmente administrado na forma de uma composição farmacêutica.

Deste modo, de acordo com o aspecto adicional da invenção
25 aqui é fornecido uma composição farmacêutica incluindo preferivelmente
menos do que 80% p/p, mais preferivelmente menos do que 50% p/p, por
exemplo 0,1 a 20%, de um composto da Fórmula I ou um sal deste
farmaceuticamente aceitável, como definido acima, em mistura com um
diluyente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

Também fornecemos um processo para a produção de uma tal composição farmacêutica que compreende misturar os ingredientes. Exemplos de formulações farmacêuticas que podem ser usados, e diluentes ou carregadores adequados, são como seguintes:

5 por injeção intravenosa ou infusão - água purificada ou solução salina; para composições por inalação – lactose comum;

 por tabletes, cápsulas e drágeas - celulose microcristalina, fosfato de cálcio, terra diatomáceas, um açúcar tal como lactose, dextrose ou manitol, talco, ácido esteárico, amido, bicarbonato de sódio e/ou gelatina;

10 por supositórios - óleos naturais ou endurecidos ou ceras.

 Quando o composto é usado em solução aquosa, por exemplo para infusão, pode ser necessário incorporar outros excipientes. Em particular aqui pode ser mencionado agentes queladores ou seqüestrantes, antioxidantes, agentes ajustadores da tonicidade, agentes modificadores de pH e agentes de
15 tamponação.

 Soluções contendo um composto da Fórmula I podem, se desejado, ser evaporado, por exemplo pela secagem por congelamento ou secagem por pulverização, para dar uma composição sólida, que pode ser reconstituída antes do uso.

20 Quando não em solução, o composto da Fórmula I preferivelmente é em uma forma tendo um diâmetro mediano de massa de 0,01 a 10 μm . A composição também pode conter agentes umectantes, estabilizantes e conserváveis, solubilizadores, por exemplo um polímero de celulose solúvel em água tal como metilcelulose de hidroxipropila ou um
25 glicol solúvel em água tal como propileno glicol, agentes adoçantes e corantes e flavorizantes. Onde apropriado, a composição pode ser formulada em uma forma de liberação sustentada.

 O conteúdo do composto da fórmula I em uma composição farmacêutica é geralmente a cerca de 0,01 a cerca de 99,9% em peso,

preferivelmente a cerca de 0,1 a cerca de 50% em peso, relativo à preparação total.

5 A dose do composto da Fórmula I é determinada em consideração de idade, peso corporal, condição da saúde geral, dieta, período de administração, método de administração, taxa de liberação, combinação de medicamentos, o nível da doença pelo qual o paciente está sob tratamento, e outros fatores.

10 Enquanto a dose varia dependendo na doença alvo, condição, objeto da administração, método de administração e outros, para administração oral como um agente terapêutico para o tratamento de distrofia muscular de Duchenne no sofrimento do paciente a partir de uma tal doença é de 0,01 mg a 10 g, preferivelmente 0,1 a 100 mg, é preferivelmente administrado em uma dose única ou em 2 ou 3 porções por dia.

15 A atividade potencial dos compostos da fórmula I para uso no tratamento de DMD pode ser demonstrado no seguinte ensaio preditivo e avaliações.

1. Ensaio repórter de luciferase (células H2K de murino)

20 A linha celular usada para avaliação é uma linha celular H2K de camundongo mdx imortalizado que foi estavelmente transfectado com um plasmídeo contendo fragmento ≈5kb do promotor utrofina A incluindo o primeiro éxon não traduzido ligado a um gene repórter de luciferase (ver Figura 1).

25 Sob condições de baixa temperatura e meio contendo interferon, as células permanecem como mioblastos. Estas são colocadas em placas de 96 reservatórios e cultivada na presença do composto por três dias. O nível de luciferase é então determinada pela lise celular e leitura da saída de luz a partir do gene de luciferase expressado utilizando uma placa de luminômetro.

Exemplo da resposta da dose farmacológica dos compostos no

ensaio é mostrado na Figura 2.

2. Camundongo *mdx*

Os dados obtidos da ADMET foi priorizado e os compostos com a melhor atividade luciferase in vitro e dado ADMET razoável foram priorizados para teste na prova de *mdx* do conceito do estudo onde o resultado foi para identificar se qualquer dos compostos tem a habilidade de aumentar os níveis de proteína de utrofina em distrofina deficiente muscular quando comparado ao veículo apenas dosado no controle de animais.

Aqui foram dois animais injetados com 10 mg/kg do composto administrado diariamente por 28 dias mais controle comparados com a idade. As amostras musculares foram retiradas e processadas para o seccionamento (para identificar aumento no tingimento sarcolemal de utrofina) e Western blotting (para identificar o aumento total nos níveis de utrofina).

A Figura 3 mostra um exemplo de seções musculares TA tingidas com anticorpo específico por utrofina de camundongo. A comparação ao músculo *mdx* apenas injetado com veículo, mostrou um aumento na quantidade de utrofina limitada sarcolemal.

Os músculos a partir dos camundongos tratados acima também foram retirados e processados por Western blotting e tingido com anticorpos específicos (ver Figura 4). Novamente usando a dosagem no músculo com CPD-A mostrou um aumento significativo nos níveis totais de utrofina presente tanto músculo da perna TA quanto diafragma. Ambos os camundongos expostos ao CPD-A (V2 e V3) mostraram níveis aumentados de expressão de utrofina comparado ao controle.

O dado de super-regulação positivo dos primeiros estudos de 28 dias foram então repetidos em um estudo de 28 dias com dois camundongo adicionais. Um total de três compostos diferentes foram mostrados duplicados na capacidade de aumentar o nível de expressão de utrofina no camundongo *mdx* quando liberado diariamente por 28 dias. Este dado demonstra a

capacidade do composto quando liberado, causando um aumento significativo nos níveis de utrofina observados no músculo mdx e portanto dado a confiança que este método melhorará a doença como o dado e data publicado total demonstrado que qualquer aumento de níveis de utrofina durante três dobras tem efeitos funcionais significantes em distrofina deficiente muscular.

A manutenção da linha celular repórter H2K/mdx/Utro ^a

A linha celular repórter H2K/mdx/Utro A foi passado duas vezes em uma semana até aderir $\leq 30\%$. As células foram desenvolvidas a 33°C na presença de 10% CO₂.

Para remover os mioblastos colocando-se em placas, estes foram incubados com Tripsina / EDTA até a monocamada iniciada separar.

Meio de desenvolvimento

DMEM Gibco 41966

20% de FCS

1% de Pen/Strep

1% de glutamina

10 ml de extrato de embrião de pintinho

Interferon(1276 905 Roche) adicionado meio 10 µl / 50 ml

fresco

Ensaio de luciferase por placas de 96 reservatórios

As células da linha celular repórter H2K/mdx/Utro A por placas de 96 reservatórios foram colocadas nas placas de 96 reservatórios (Falcon 353296, branco opaco) em uma densidade de aproximadamente 5000 células/reservatórios em 190 µl de meio de desenvolvimento normal. As placas foram então incubadas a 33°C na presença de 10% CO₂ por 24 horas.

Os compostos foram dosados pela adição de 10 µl do composto diluído para cada reservatório dando uma concentração final de 10 µM. As placas foram então incubadas por 48 horas adicionais.

As células então lisadas in situ seguindo os protocolos de fabricação (Promega Steady-Glo Luciferase Assay System (E2520). Então contadas por 10 segundos usando uma placa de luminômetro (Victor1420).

Armazenagem do composto

- 5 Os compostos para avaliação foram armazenados a -20°C como estoque de 10 mM em 100% de DMSO até requerido.

Injeção de compostos com camundongos *mdx*

- 10 O *mdx* de uma colônia de criação foram selecionadas para teste. Os camundongos foram injetados diariamente com veículo ou 10 mg/kg do composto usando a via intraperitoneal (ip). Os camundongos foram pesados e os compostos diluídos em 5% de DMSO, 0,1% de tween em PBS.

Os camundongos foram sacrificados pela deslocação cervical em pontos de tempo desejado, e músculos retirados para análise.

Análise muscular

- 15 Imuno-histoquímica

Os tecidos para o seccionamento foram dessecados, imersos em OCT (Bright Cryo-M-Bed) e congelados em isopentano esfriado por nitrogênio líquido. As crio-seções 8 μ M não fixadas foram cortadas em um Bright Cryostat, e armazenadas a -80°C

- 20 Em disposição para tingimento, as seções foram bloqueadas em 5% em soro fetal bovino em PBS por 30 minutos. Os anticorpos primários foram diluídos no reagente bloqueador e incubados em seções por 1,5 horas em uma câmara úmida então lavada três vezes por 5 minutos em PBS. Os anticorpos secundários também diluídos em agentes bloqueadores, foram
- 25 incubados em 1 hora no escuro em uma câmara úmida. Finalmente as seções foram lavadas três vezes por 5 minutos em PBS e tampa deslizante montada com hidromount. As lâminas foram analisadas usando um microscópio fluorescente Leica.

Resultados

A atividade biológica como estimada usando o ensaio repórter de luciferase em células H2K de murino, e é classificada como seguintes:

- + Até 200% relativo ao controle
- ++ Entre 201% e 300% relativo ao controle
- ++ Entre 301% e 400% relativo ao controle
- +++ Acima 401% relativo ao controle

5

Tabela 1: Compostos feitos pelos métodos descritos neste

Exemplo	Nome químico	Atividade
1	N-(2-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
2	N-(2-(4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
3	2-((4-clorofenóxi)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol	+++
4	2-((4-metoxifenóxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	++
5	fenil(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanona	+
6	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
7	3-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+
8	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
9	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++
10	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+++
11	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	++
12	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
13	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	++
14	2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
15	2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
16	2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
17	2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
18	2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina	+
19	4-cloro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
20	4-Metóxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
21	2-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenol	+
22	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
23	4-cloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
24	4-metil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
25	4-Metóxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
26	2-Metóxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
27	4-(dimetilamino)-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
28	3,4-dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
29	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
30	3,5-dicloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
31	4-fluoro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
32	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida	+
33	2-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida	+
34	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)cinamamida	+
35	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-1-naftamida	+
36	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-naftamida	+
37	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	++
38	2-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)fenol	+++
39	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
40	4-cloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
41	4-metil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
42	4-Metóxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
43	2-Metóxi-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+

44	4-(dimetilamino)-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
45	3,4-dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
46	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
47	3,5-dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
48	4-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
49	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida	+
50	2-fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	+
51	3-fenil-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+
52	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)cinamamida	+
53	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	+
54	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
55	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+
56	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
57	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
58	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
59	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida	++
60	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	++
61	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
62	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
63	4-cloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
64	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida	+
65	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida	+
66	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida	+
67	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida	++
68	3,4-dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
69	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
70	3,5-dicloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
71	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida	+
72	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida	+
73	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida	++
74	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida	+
75	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++
76	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
77	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	++
78	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
79	N-(2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
80	Ácido 3-(5-propilbenzo[d]oxazol-2-il) benzóico	+
81	N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
82	5-amino-2-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)fenol	++
83	4-Metóxi-N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
84	5-(etilsulfonil)-2-fenilbenzo[d]oxazol	++
85	2,5-difenilbenzo[d]oxazol	+++
86	2-fenilnafto[1,2-d]oxazol	+++

87	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
88	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
89	4-cloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
90	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metilbenzamida	+
91	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-metoxibenzamida	+
92	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxibenzamida	+
93	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida	+
94	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida	+
95	3,5-dicloro-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
96	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-4-fluorobenzamida	+
97	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida	++
98	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-fenilpropanamida	+
99	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
100	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	++
101	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
102	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
103	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
104	5-amino-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol	++
105	2-(3-metil-4-nitrofenil)-1H-benzo[d]imidazol	++++
106	2-(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol	+
107	Ácido 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico	+++
108	Ácido 2-(4-propilfenil)benzo[d]oxazol-5-carboxílico	+
109	Ácido 2-(4-propilfenil)benzo[d]oxazol-6-carboxílico	+
110	Ácido 2'-(4-propilfenil)-2,6'-bibenzo[d]oxazol-6-carboxílico	+
111	5-cloro-2-fenilbenzo[d]oxazol	++
112	6-cloro-2-fenilbenzo[d]oxazol	+
113	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
114	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
115	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++++
116	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
117	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+++
118	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
119	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
120	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	++
121	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida	+
122	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
123	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
124	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	+
125	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
126	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+
127	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
128	N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
129	5-terc-butil-2-fenilbenzo[d]oxazol	++++
130	6-nitro-2-fenilbenzo[d]oxazol	++
131	4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina	+++
132	4-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina	++++
133	2-(5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol	+
134	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida	+
135	N-(2-(4-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	+++

136	N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	+++
137	N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++
138	N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida	+
139	N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
140	N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
141	N-(2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
142	4-(5-terc-butilbenzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina	++
143	4-(benzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina	++
144	N,N-dietil-4-(5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)anilina	+
145	N,N-dietil-4-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+
146	N,N-dietil-4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)anilina	++
147	2-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol	+
148	N-(2-(4-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida	++++
149	2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
150	2-(4-(piperidin-1-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
151	2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
152	Ácido 2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-carboxílico	+
153	6-nitro-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina	+
154	2-propilbenzo[d]oxazol-5-amina	+
155	2-fenilbenzo[d]oxazol-6-amina	+++
156	N-benzil-2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
157	2-p-toliloxazolo[5,4-b]piridina	+++
158	2-p-toliloxazolo[4,5-b]piridina	+
159	2-(4-morfolinofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
160	3-Metóxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	++++
161	5-fenil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	+++
162	2-(4-clorofenil)-5-fenilbenzo[d]oxazol	+
163	2-ciclo-hexil-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
164	2-(4-clorofenil)-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol	++
165	N-(2-Benzilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida	+
166	N-(2-p-tolil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)butiramida	+
167	N-butil-2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina	++++
168	N-isobutil-2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina	++++
169	2-feniloxazolo[5,4-b]piridin-6-amina	+
170	N-(2-feniloxazolo[5,4-b]piridin-6-il)butiramida	+
171	5-nitro-2-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol	+
172	5-terc-butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	++++
173	2-p-tolilbenzo[d]oxazol	+++
174	2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
175	N-(2-p-tolil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isobutiramida	+
176	N-butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	++
177	N-propil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	++++
178	N-(2-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)butiramida	+
179	5-(etilsulfonil)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	++++
180	2-(4-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++++
181	N-isopropil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	+++
182	N-butil-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
183	2-(4-clorofenil)-N-isobutilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
184	N-Benzil-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
185	N-butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
186	N-isobutil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
187	N-Benzil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
188	N-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isobutiramida	+++
189	4-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	+
190	6-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	+++
191	2-(4-clorofenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol	++

192	2-p-toliloxazolo[4,5-c]piridina	+
193	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida	++
194	N-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)butiramida	++
195	N-(2-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isobutiramida	++
196	2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina	+
197	2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
198	5-bromo-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	+++
199	5-(4-Metoxifenil)-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	+
200	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
201	N-(2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
202	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
203	N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
204	N-(2-(3-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
205	2-o-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina	+++
206	2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
207	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida	++++
208	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)pivalamida	++
209	2,2,2-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
210	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pivalamida	++
211	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida	++
212	6-bromo-2-p-toliloxazolo[5,4-b]piridina	++
213	2-p-tolilbenzo[d]tiazol-5-amina	+
214	2-Benzil-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
215	5,6-dimetil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol	++++
216	N-(2-p-tolilbenzo[d]tiazol-5-il)butiramida	++++
217	N-(2-p-tolilbenzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	++++
218	2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	++++
219	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilpropionamida	+++
220	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida	++
221	N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzenosulfonamida	+
222	2-(4-clorofenil)-5,6-dimetilbenzo[d]oxazol	++++
223	6-nitro-2-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol	+
224	2-(2,4-diclorofenil)-5,6-dimetilbenzo[d]oxazol	++++
225	N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
226	N-(2-o-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
227	N-(2-Benzilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
228	N-(2-Benzilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
229	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+++
230	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
231	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
232	2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++++
233	4,4,4-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)butanamida	+
234	2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-amina	+++
235	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-il)butiramida	+
236	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-4-il)isobutiramida	+
237	2-p-tolilbenzo[d]oxazol-6-amina	++++
238	2-(2,4-difluorobenzamido)-4,5-dimetilfenil difluorobenzoato	2,4- +
239	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
240	1-fenil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)uréia	+++
241	1-isopropil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)uréia	+
242	N-(2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
243	N-(2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
244	N-(2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida	++++
245	N-(2-(3-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++

246	terc-butil 3-oxo-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-ilamino)propilcarbamato	+
247	2-(2,4-difluorofenil)-5,6-dimetilbenzo[d]oxazol	++
248	N-(2-ciclo-hexilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
249	N-(2-ciclo-hexilbenzo[d]oxazol-5-il)butiramida	+
250	2-(5-butilpiridin-2-il)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
251	2-fenilbenzo[d]tiazol-5-amina	+++
252	N-(4-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)fenil)acetamida	+++
253	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida	+
254	3,3,3-trifluoro-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	++
255	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	++++
256	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)butiramida	++
257	N-(2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
258	N-(2-(4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
259	N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida	+
260	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-1-sulfonamida	+
261	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propano-2-sulfonamida	+
262	2-(5-butilpiridin-2-il)-6-nitrobenzo[d]oxazol	++
263	2-(4-clorofenil)-N-isopropilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	+++
264	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-carboxamida	++++
265	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida	++++
266	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclobutanocarboxamida	+++
267	N-(2-fenilbenzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	++++
268	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
269	2-(4-clorofenil)-5-(4-(etilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol	+
270	N-(2-(5-cloropiridin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
271	N-(2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++
272	(S)-2-amino-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+++
273	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
274	2-(4-clorofenil)-N-isopropilbenzo[d]oxazol-5-carbotioamida	+
275	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metilpropanotioamida	++
276	2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina	++++
277	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	+++
278	2-(4-clorofenil)-N-isopropil-N-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	+++
279	2-(4-clorofenil)-N-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida	+++
280	2-fenotilbenzo[d]oxazol-5-amina	++++
281	2-(4-clorofenil)-5-(isopropilsulfonil)benzo[d]oxazol	++++
282	2-(2-clorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina	++++
283	2-(3-clorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina	++++
284	2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina	++++
285	3-morfolino-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida	+
286	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+++
287	4-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzoato de metila	+
288	5-bromo-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol	++++
289	4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
290	4-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+++
291	2-(4-clorofenil)-5-(4-morfolinofenil)benzo[d]oxazol	++
292	2-(4-clorofenil)-5-(3-(etiltio)fenil)benzo[d]oxazol	++
293	2-(3-clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++++
294	N-(2-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)fenil)acetamida	+
295	N-(2-(2-clorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	++++
296	N-(2-(3-clorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	++++

297	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	++++
298	2-(2-Clorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
299	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzo[d]oxazol-5-amina	++
300	N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
301	2-(3,4-diclorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	++
302	N-(2-fenotilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
303	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida	+++
304	2-(2,3-diClorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
305	2-(4-clorofenil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)benzo[d]oxazol	++
306	2-(4-clorofenil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)benzo[d]oxazol	+
307	2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina	+++
308	2-(1-feniletil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
309	N-(2-(1-feniletil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
310	2-(4-clorofenil)-5,6-metilenodioxibenzoxazol	+++
311	N-(2-(2,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
312	Ácido 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-sulfônico	+
313	Ácido 3-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzóico	+
314	2-(4-clorofenil)-5-(6-cloropiridin-3-il)benzo[d]oxazol	+
315	2-(4-clorofenil)-5-(6-fluoropiridin-3-il)benzo[d]oxazol	+
316	2-(4-clorofenil)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)benzo[d]oxazol	+
317	N-(4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+++
318	N-(4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida	++
319	N-(4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida	+
320	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilisobutiramida	++
321	5-terc-butil-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol	++++
322	2-(4-clorofenil)-N-isobutil-N-metilbenzo[d]oxazol-5-amina	+
323	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3-metoxipropanamida	++++
324	2-(3,4-diclorofenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol	++
325	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-sulfonamida	++++
326	5-cloro-2-(4-clorofenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol	+++
327	2-(4-clorofenil)-5-(6-metoxipiridin-2-il)benzo[d]oxazol	+
328	3-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)anilina	++++
329	4-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)anilina	++++
330	5-cloro-2-(piridin-4-il)benzo[d]oxazol	+
331	6-cloro-2-(piridin-4-il)benzo[d]oxazol	+
332	N-(4-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+++
333	N-(4-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida	++
334	N-(4-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida	+
335	2-(4-clorofenil)-N,N-diisobutilbenzo[d]oxazol-5-amina	+
336	4-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
337	4-amino-N-(4-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)benzamida	+
338	5-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-amina	++++
339	2-(4-clorofenil)-5-fenil-1H-indol	+
340	N-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
341	N-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
342	N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
343	N-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
344	N-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
345	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-	+++

	trifluoropropanamida	
346	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopentanocarboxamida	+
347	N-(5-cloro-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	++
348	5-nitro-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)benzo[d]oxazol	++
349	N-(2-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
350	2-(4-(trifluorometóxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
351	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxamida	++++
352	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	++++
353	N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)ciclopropanocarboxamida	++
354	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	+++
355	N-(2-(4-(trifluorometóxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
356	4-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)anilina	+
357	2-morfolino-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
358	N-(5-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-il)acetamida	+
359	N-(4-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	++++
360	2-morfolinobenzo[d]oxazol-5-amina	+
361	2-(3,4-clorofenil)-5,6-metilenodioxibenzoxazol	+
362	(S)-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida	++
363	N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	++++
364	N-(2-ciclopentilabenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
365	N-(4-(5-acetamidobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+
366	2-(furan-2-il)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
367	N-(4-(2-(4-clorofenil)-1H-indol-5-il)fenil)acetamida	+
368	N-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
369	2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-amina	++++
370	N-(2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	++++
371	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-6-nitrobenzo[d]oxazol	+++
372	N-(4-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+
373	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++++
374	N-(2-(4-acetamidofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
375	N-(2-fenil-1H-indol-6-il)isobutiramida	+
376	2,3-dicloro-N-(2-(2,3-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida	+
377	(S)-N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-(metilamino)propanamida	+++
378	N-(1-metil-1H-indol-6-il)isobutiramida	+
379	2-(4-Clorobenziltio)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
380	2-(4-Clorobenziltio)benzo[d]oxazol-5-amina	+
381	N2-(4-clorobenzil)benzo[d]oxazol-2,5-diamina	+
382	2-(4-metilbenziltio)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
383	N-(2-(4-clorobenziltio)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
384	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+++
385	N-(2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
386	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-ilcarbamato de etila	+
387	N-(1-Benzil-1H-indol-6-il)isobutiramida	+
388	5-nitro-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol	+
389	N-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-il)isobutiramida	+
390	5-(etilsulfonyl)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol	+++
391	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++

392	2-ciclo-hexil-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
393	2-(5-cloropiridin-2-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++
394	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++++
395	5-cloro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)benzo[d]oxazol	++
396	N-(2-fenilbenzofuran-5-il)isobutiramida	++++
397	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-clorobenzo[d]oxazol-6-amina	+++
398	N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-clorobenzo[d]oxazol-6-il)isobutiramida	+
399	2-(4-clorofenil)-6-(metiltio)benzo[d]tiazol	+++
400	2-(4-clorofenil)-5-(metilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++
401	2-(bifenil-4-il)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
402	2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
403	2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
404	2-(6-metoxinaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-amina	++
405	2-(6-bromonaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-amina	+
406	2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonyl)benzo[d]tiazol	++++
407	S-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il etanotiato	+
408	2-fenil-5-(3',3',3'-trifluoropropanamido)benzofurano	+
409	2-(4-clorofenil)nafto[1,2,3]oxazol	++++
410	N-(2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
411	N-(2-bifenil-4-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
412	N-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
413	N-(2-(6-bromonaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
414	2-(4'-clorofenil)-5-isobutiramido-benzofurano	+
415	N-(2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
416	N-(2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
417	1-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propan-1-ona	++++
418	5-(etilsulfonyl)-2-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++++
419	N-(2-(furan-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	++++
420	1-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)etanona	++++
421	2-(4-ciclo-hexilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++++
422	5-(etilsulfonyl)-2-(quinolin-2-il)benzo[d]oxazol	++++
423	5-(etilsulfonyl)-2-(quinolin-3-il)benzo[d]oxazol	++++
424	2-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
425	2-(4-ciclo-hexilfenil)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
426	2-(bifenil-4-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
427	5-(etilsulfonyl)-2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol	+
428	5-amino-2-(5,6-diclorobenzo[d]oxazol-2-il)fenol	+++
429	5-(etilsulfonyl)-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++
430	N-(2-(4-ciclo-hexilfenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida	+
431	5-(etilsulfonyl)-2-(6-fluoronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol	+
432	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++++
433	N-(4-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-hidroksifenil)acetamida	++
434	2-(3,4-diclorofenil)-5-(isopropilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+++
435	N-(4-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-hidroksifenil)acetamida	++
436	5-(etilsulfonyl)-2-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++
437	2-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)naftalen-1-ol	++++
438	2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	+
439	2-(4'-clorofenil)-5-(N,N-dietilsulfonamidil)-benzoxazol	+
440	4-(5,6-diclorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
441	5-(etilsulfonyl)-2-(5-metilfuran-2-il)benzo[d]oxazol	+++
442	N-(4-(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida	+++
443	5-(etilsulfonyl)-2-(4-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++++
444	5-(etilsulfonyl)-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-	+++

	il)benzo[d]oxazol	
445	2-(benzofuran-5-il)-5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol	++++
446	2-(4'-clorofenil)-5-(1'-hidroxietil)-benzoxazol	++++
447	5-Amino-2-(5-(etilsulfonyl)benzo[d]oxazol-2-il)fenol	++
448	2-(naftalen-2-il)-5-(trifluorometóxi)benzo[d]oxazol	++++
449	Ácido 2-(Naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxílico	++++
450	2-(Naftalen-2-il)benzo[d]oxazol	++++
451	5-terc-Butil-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol	+
452	5,6-Difluoro-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol	++++
453	1-(2'-(3",4"-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5'-il)etanona	++++
454	N-(4-(Benzo[d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida	++++
455	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il(etil)fosfinato de metila	++++
456	2-(3',4'-Diclorofenil)-5-(1'-hidroxietil)-benzoxazol	++++
457	2-(4-Clorofenil)-6-metilbenzo[d]oxazol	++++
458	5-Metil-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol	++++

Tabela 2: Compostos feitos pelos métodos análogos àqueles descritos neste, ou pelos métodos da literatura conhecidos ou adaptados pela pessoa habilitada na técnica.

	Nome químico	Atividade
459		
460	2-(4-((4-clorofeniltio)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol	+
461	2-((2,4-diclorofenóxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	+++
462	2,6-dicloro-N-(5-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)benzamida	+
463	2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	+
464	N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)benzamida	+
465	1-(2-clorobenzil)-2-((2,4-diclorofenóxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	+
466	1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3-feniluréia	+
467	1-metil-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)uréia	+
468	2-cloro-N-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-ilcarbamoyl)benzamida	+
469	2-(4-clorofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol	+
470	2-(4-Metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	++
471	2-(fenoximetil)-1H-benzo[d]imidazol	++
472	1-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-benzo[d]imidazol	+
473	2-((4-metoxifenóxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	++
474	1-metil-2-(fenoximetil)-1H-benzo[d]imidazol	+
475	4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina	+
476	2,2'-(1,4-fenileno)bis(1H-benzo[d]imidazol-6-amina)	+
477	2-(4-nitrofenil)benzo[d]oxazol	+
478	4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina	++
479	5-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-metilanilina	++
480	2-(3,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
481	2-(4-etilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
482	2-(3,5-dimetilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
483	2-(benzo[d]tiazol-2-il)fenol	+
484	5-amino-2-(benzo[d]oxazol-2-il)fenol	++
485	4-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++
486	4-(benzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dimetilanilina	+
487	2-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-amina	+
488	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
489	2-(3-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
490	2-(4-aminofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina	+
491	2-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
492	5-nitro-2-fenilbenzo[d]oxazol	++
493	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	+

494	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-3,4-dimetoxibenzamida	+
495	2-((4-clorofenóxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	+
496	4-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)fenol	++
497	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)benzamida	+
498	4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilanilina	+
499	2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol	+
500	N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-2,4-diclorobenzamida	+
501	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida	+
502	3-(5-etilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++
503	N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)acetamida	+
504	N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida	+
505	5-metil-2-(4-nitrofenil)benzo[d]oxazol	++
506	4-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+
507	2-(2-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	++
508	2-(furan-2-il)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol	+
509	N,N-dimetil-4-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina	++
510	Diidrocloreto 2-(furan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina	+
511	N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida	+
512	2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
513	N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)acetamida	+
514	2-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol	+
515	2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
516	2-(4-(piperidin-1-ilsulfonyl)fenil)benzo[d]tiazol	++
517	N-(2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
518	4-(5,7-diclorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++
519	N-(2-(3-cloro-4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamida	++
520	2-(3,4-diMetoxifenil)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol	+
521	2-(3,4-diMetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol	+
522	2-(2-Metoxifenil)benzo[d]tiazol	+
523	2-(4-cloro-3-nitrofenil)benzo[d]tiazol	+
524	2-(2-cloro-5-nitrofenil)benzo[d]tiazol	+
525	2-(4-fluorofenil)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
526	2-(3-cloro-4-metilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
527	2-(2-cloro-4-metilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	++
528	2-((4-metoxifenóxi)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol	++
529	N-(4-(5,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	++
530	2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metiltio)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol	+
531	2-(p-toliloximetil)-1H-benzo[d]imidazol	++
532	4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina	+
533	5-nitro-2-m-tolilbenzo[d]oxazol	++
534	N-(2-(furan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetamida	+
535	2-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina	++
536	N-(2-(furan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-metilbenzenosulfonamida	+
537	2-(3,4-diMetoxifenil)-5-nitrobenzo[d]oxazol	+
538	N-(3-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-2-fenil)-furan-2-carboxamida	+
539	5-cloro-2-(3-metil-4-nitrofenil)benzo[d]oxazol	+
540	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida	+
541	2-(4-clorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol	++
542	N-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-Metoxifenil)acetamida	++
543	2-(4-(metiltio)fenil)-1H-benzo[d]imidazol	++
544	2-(4-aminofenil)benzo[d]oxazol-6-amina	++
545	Ácido 2-(4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenilcarbamoil)benzóico	+

546	(Z)-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-(1-(ciclopropilamino)etilideno)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona	+
547	(E)-2-estiril-1H-benzo[d]imidazol	+++
548	2-((2,5-dimetilfenóxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	+
549	2-(4-etoxifenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+
550	4-amino-2-(5-aminobenzo[d]tiazol-2-il)fenol	+
551	4-amino-2-(5-etilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol	+
552	2-(2-fenilidrazinil)benzo[d]tiazol	+
553	4-(5-etilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
554	2-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina	+++
555	N-(6-etoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida	+
556	N-(4-(6-acetamido-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)acetamida	+
557	4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenóxi)anilina	++++
558	2-(bifenil-4-il)-1H-benzo[d]imidazol	+
559	4-amino-2-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol	+++
560	2-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina	+++
561	2-(tiofen-2-il)-1H-nafto[2,3-d]imidazol	+++
562	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)furan-2-carboxamida	+++
563	2-(etiltio)benzo[d]tiazol-6-amina	++
564	N-(4-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida	+
565	5-amino-2-(5-isopropilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol	+++
566	3-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-2-metilanilina	+
567	N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-cloro-4-metilbenzamida	+
568	N-(5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida	+++
569	2-(2-fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
570	2-butil-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
571	5-(etilsulfonil)-2-propilbenzo[d]oxazol	+
572	2-etil-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
573	5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
574	5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-tiol	+
575	N-(3-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)fenil)acetamida	++++
576	1-(2-terc-butil-1H-indol-5-il)-3-etiluréia	+
577	2-(naftalen-1-il)benzo[d]oxazol-5-amina	+
578	2-(4-clorofenil)-5-(propilsulfonil)benzo[d]oxazol	+
579	2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-ol	++++
580	N-(4-(5-Metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)furan-2-carboxamida	+++
581	Fenil (2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanona	+
582	2-(4-Metoxifenil)benzo[d]tiazol	++++
583	2-(4-Metoxifenil)benzo[d]oxazol	+++
584	2-(4-Metoxifenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol	+++
585	N-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida	++++
586	2-(4-Metoxifenil)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol	++
587	N-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)fenil)tetraidrofurano-2-carboxamida	+++
588	1-Metil-2-p-tolil-1H-benzo[d]imidazol	+++
589	N-(4-(Benzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+++
590	4-(4,6-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
591	N-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)fenil)acetamida	+++
592	5-(Benzo[d]tiazol-2-il)-2-cloroanilina	++++
593	4-(5-Terc-butilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+++
594	3-(Benzo[d]tiazol-2-il)fenol	++++
595	2-(2,4-Diclorofenil)benzo[d]tiazol	++
596	5-(Benzo[d]tiazol-2-il)-2-metoxifenol	++++
597	5-(Benzo[d]tiazol-2-il)-2-metoxianilina	+++
598	2-(3-Clorofenil)benzo[d]oxazol-6-amina	+++
599	2-(3-metil-4-nitrofenil)benzo[d]tiazol	++++

600	2-(3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol	++
601	4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina	+++
602	3-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina	+++
603	2-(3,4-dimetilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
604	6-nitro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol	+++
605	5-Metil-2-(4-nitrofenil)-1H-benzo[d]imidazol	+++
606	2-(3-Metoxifenil)benzo[d]tiazol	+++
607	2-(3-Metil-4-nitrofenil)benzo[d]oxazol	++++
608	2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzo[d]tiazol	++++
609	4-(5-Sec-butilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+++
610	5-Amino-2-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol	++++
611	6-Metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol	+++
612	5-Metil-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol	++
613	2-p-Tolil-1H-benzo[d]imidazol	+++
614	2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)acetamida	+
615	1-etil-2-metil-N-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	++++
616	N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-bromobenzamida	++++
617	2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-1-(piperidin-1-il)etanona	++++
618	N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	++++
619	5-(benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxianilina	++++
620	5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilanilina	++++
621	3-cloro-N-(2-fluorofenil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	++++
622	3-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
623	N-(3-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)furan-2-carboxamida	++++
624	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-3-metilbutanamida	++++
625	5-(5-etilbenzo[d]oxazol-2-il)-2-metilanilina	++++
626	N-(benzo[d]tiazol-2-il)benzofuran-2-carboxamida	++++
627	2-cloro-5-(5,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
628	3-amino-N-(4-fluorofenil)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[e]tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida	++++
629	2-bromo-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)benzamida	++++
630	3-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)anilina	++++
631	N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-2-metilbutanamida	++++
632	6-metil-2-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina	++++
633	2-(fenoximetil)benzo[d]tiazol	+++
634	1-etil-2-metil-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol	+++
635	2-metil-5-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+++
636	2-cloro-5-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+++
637	1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-p-toliluréia	+++
638	N-(4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenil)nicotinamida	+++
639	2-(quinolin-2-il)benzo[d]tiazol	+++
640	2-(4-metoxibenziltio)-1H-benzo[d]imidazol	+++
641	2-cloro-N-(4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)benzamida	+++
642	N-(3-(5-etilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+++
643	4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenol	+++
644	N-(3-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)propionamida	+++
645	2-(3-fluoro-4-metoxibenziltio)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol	+++
646	4-cloro-3-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)anilina	+++
647	3-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(piridin-4-ilmetil)anilina	+++
648	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilbenzamida	+++
649	2-(4-bromo-3-metilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina	+++
650	3-amino-4,6-dimetil-N-m-toliltieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida	+++
651	N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)isobutiramida	+++
652	N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	+++

653	5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-cloroanilina	+++
654	2-(4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-(4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenil)acetamida	+++
655	Acetato de 4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)fenila	+++
656	3,5,6-trimetil-N-(piridin-4-ilmetil)benzofuran-2-carboxamida	+++
657	2-etóxi-N-(4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenil)acetamida	+++
658	N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	+++
659	1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina	+++
660	3-etóxi-N-(4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenil)propanamida	+++
661	N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	+++
662	N-(4-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida	+++
663	N-(2-bromo-4-metilfenil)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida	+++
664	4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)anilina	++
665	N-fenotilbenzofuran-2-carboxamida	++
666	4-cloro-N-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)anilina	++
667	N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)-propionamida	++
668	N-(2-m-tolilbenzo[d]oxazol-5-il) propionamida	++
669	N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzimidamida	++
670	4-metil-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzamida	++
671	N-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-bromo-2-clorobenzamida	++
672	N-(4-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida	++
673	3-amino-N-(2-fluorofenil)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[e]tieno[2,3-b]piridino-2-carboxamida	++
674	(3-(benzofuran-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol	++
675	2-(4-metoxifenil)-5-metilbenzo[d]oxazol	++
676	4-etóxi-N-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)anilina	++
677	N-(2-cloro-5-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)furan-2-carboxamida	++
678	N-(4-metil-6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina	++
679	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorobenzamida	++
680	N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)tetraidrofurano-2-carboxamida	++
681	1-(2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)etanona	++
682	N-(4-metilpirimidin-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina	++
683	N-(6-(N,N-dimetilsulfamoil)benzo[d]tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	++
684	5-bromo-N-(4-hidróxi-3-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)fenil)nicotinamida	++
685	2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)acetamida	++
686	5-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-2-metil-anilina	++
687	N-(6-(N-metilsulfamoil)benzo[d]tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	++
688	2-cloro-N-(4-(5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)fenil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzamida	++
689	N-(2-fluorofenil)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida	++
670	N-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(1 H-indol-3-il)-2-oxoacetamida	++

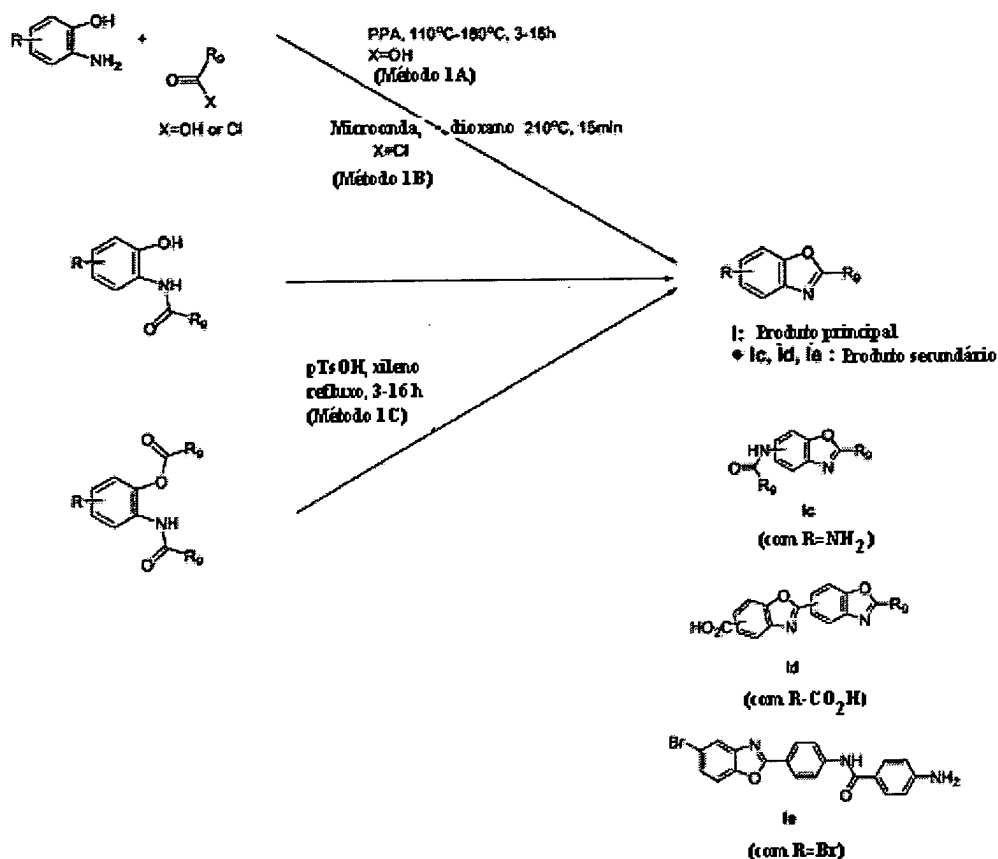
Experimental

O HPLC-UV-MS foi realizado em um Gilson 321 HPLC com detecção realizado por um Gilson 170 DAD e um espectrômetro de massa Finnigan AQA operando em modo de ionização por eletropulverização. A

coluna HPLC usada é um Phenomenex Gemini C18 150 x 4,6 mm. O HPLC preparativo foi realizado em um Gilson 321 com detecção realizado por um Gilson 170 DAD. As frações foram coletadas usando um coletor de fração Gilson 215. A coluna de HPLC preparativa usada é um Phenomenex Gemini C18 150 x 10 mm e a fase móvel é acetonitrila/água.

Os espectros ^1H RMN foram registrados em um instrumento Bruker operando a 300 M Hz. Os espectros RMN foram obtidos como soluções CDCl_3 (relatada em ppm), usando clorofórmio como a referência padrão (7,25 ppm) ou DMSO-D_6 (2,50 ppm). Quando as multiplicidades de pico são relatadas, as seguintes abreviações são usadas s (singleto), d (dupletto), t (tripletto), m (multipletto), br (amplificado), dd (dupletto de dupletos), dt (dupletto de tripletos), td (tripletto de dupletos). As constantes ligações, quando dadas, são relatadas em Hertz (Hz).

A cromatografia por coluna foi realizada pela cromatografia cintilante (40 a 65 μm de gel de sílica) ou usando um sistema de purificação automatizado (SP1TM Purification System de Biotage[®]). As reações nas microondas foram realizadas em um iniciador 8TM (Biotage). As abreviações usadas são DMSO (sulfóxido de dimetila), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio), HCl (ácido clorídrico), MgSO_4 (sulfato de magnésio), NaOH (hidróxido de sódio), Na_2CO_3 (carbonato de sódio), NaHCO_3 (bicarbonato de sódio), STAB (triacetoxiboroidreto de sódio), THF (tetraidrofurano).



Método 1A (Compostos I)

2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina

Para o ácido polifosfórico a 110°C foram adicionados
 5 simultaneamente diidrocloreto de 2,4-diaminofenol (7,88g, 40 mmol) e ácido
 benzoico (4,88g, 40 mmol). A mistura resultante foi então aquecida a 180°C
 por 3 horas. A solução foi então vertida em água. O precipitado resultante foi
 coletado pela filtração e lavado com solução de bicarbonato de sódio
 saturado. O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol/água para
 10 produzir 8,15g (97%) do composto do título (LCMS RT = 5,17 minutos, MH⁺
 211,1)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o
 15 mesmo método geral e purificados pela trituração, recristalização ou
 cromatografia por coluna.

2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 8,98 minutos, MH^+ 279,0; 1H RMN (DMSO): 8,26 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,88 (2 H, d, J 8,3 Hz), 7,40 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,84 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,66 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 5,13 (2 H, s)

5 **2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina**

LCMS RT = 8,98 minutos, MH^+ 282,2; 1H RMN (DMSO): 7,89 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,30 (1 H, d, J 8,5 Hz), 6,80-6,76 (3 H, m), 6,54 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 4,99 (2 H, s), 3,42 (2 H, q, J 7,1 Hz), 1,14 (3 H, q, J 7,1 Hz)

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

10 LCMS RT = 6,42 minutos, MH^+ 212,2; 1H RMN (DMSO): 9,29 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,77 (1 H, dd, J 4,8 1,4 Hz), 8,48-8,44 (1 H, m), 7,62 (1 H, dd, J 9,0 4,8 Hz), 7,46 (1 H, d, J 8,8 Hz), 6,91 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,71 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 5,18 (2 H, s)

2-(5-Nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenol

15 LCMS RT = 6,94 minuto; 1H RMN (DMSO): 10,91 (1 H, s), 8,74 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,37 (1 H, dd, J 9,0 2,4 Hz), 8,11-8,04 (2 H, m), 7,60-7,55 (1 H, m), 7,18-7,08 (2 H, m)

2-(5-Aminobenzo[d]oxazol-2-il)fenol

20 LCMS RT = 6,08 minutos, MH^+ 227,2; 1H RMN (DMSO): 11,46 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J 7,8 1,6 Hz), 7,58-7,53 (2 H, m), 7,18-7,10 (2 H, m), 6,96 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,77 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 5,29 (2 H, s)

Ácido 3-(5-propirilbenzo[d]oxazol-2-il)benzóico

25 LCMS RT = 4,58 minutos, MH^+ 282,1; 1H RMN (DMSO): 13,44 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J 8,0 Hz), 8,22 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,84-7,74 (2 H, m), 7,70 (1 H, s), 7,35 (1 H, d, J 9,0 Hz), 2,78-2,73 (2 H, m), 1,71 (2 H, q, J 7,6 Hz), 0,98 (3 H, d, J 7,2 Hz)

5-Amino-2-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)fenol

LCMS RT = 5,24 minutos, MH^+ 242,2; 1H RMN (DMSO): 11,40 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,40 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,83 (1 H, d, J

2,1 Hz), 6,63 (1 H, dd, J 8,6 2,3 Hz), 6,31 (1 H, d, J 8,4 2,2 Hz), 6,22 (1 H, d, J 1,9 Hz), 6,05 (2 H, s), 5,15 (2 H, s)

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

LCMS RT = 5,94 minutos, MH^+ 288,1; 1H RMN (DMSO):

5 8,32 (1 H, d, J 1,3 Hz), 8,26 (2 H, dd, J 6,4 1,6 Hz), 8,10 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,97 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 7,72-7,64 (3 H, m), 3,43-3,38 (2 H, m), 1,14 (3 H, t; J 7,4 Hz)

2,5-difenilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 9,41 minutos, MH^+ 271,9; 1H RMN (DMSO):

10 8,26-8,23 (2 H, m), 8,08 (1 H, d, J 1,3 Hz), 7,89 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,77-7,72 (3 H, m), 7,68-7,61 (3 H, m), 7,51 (2 H, t, J 7,7 Hz), 7,43-7,38 (1 H, m)

2-fenilnafto[1,2-d]oxazol

LCMS RT = 8,75 minutos, MH^+ 246,2; 1H RMN (DMSO):

15 8,48 (1 H, d, J 8,1 Hz), 8,32-8,27 (2 H, m), 8,14 (1 H, d, J 8,1 Hz), 8,01 (2 H, s), 7,78-7,72 (1 H, m), 7,68-7,60 (4 H, m)

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

LCMS RT = 4,41 minutos, MH^+ 240,1; 1H RMN (DMSO):

13,00 (1 H, br), 8,33 (1 H, dd, J 1,6 0,5 Hz), 8,26-8,23 (2 H, m), 8,06 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 7,91 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,72-7,62 (3 H, m)

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

1H RMN (DMSO): 13,10 (1 H, br), 8,30 (1 H, dd, J 1,5 0,4

Hz), 8,15 (2 H, d, J 8,3 Hz), 8,04 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 7,88 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,47 (2 H, d, J 8,4 Hz), 2,68 (2 H, t, J 8,0 Hz), 1,70-1,62 (2 H, m), 0,93 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

1H RMN (DMSO): 13,10 (1 H, br), 8,27 (1 H, dd, J 1,5 0,5

Hz), 8,16 (2 H, d, J 8,3 Hz), 8,02 (1 H, dd, J 8,3 1,5 Hz), 7,88 (1 H, dd, J 8,3 0,5 Hz), 7,48 (2 H, d, J 8,4 Hz), 2,68 (2 H, t, J 8,0 Hz), 1,72-1,58 (2 H, m), 0,93 (3 H, t, J 7,5 Hz)

5-Cloro-2-fenilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,61 minutos, MH^+ 230,1; 1H RMN (DMSO): 8,21 (2 H, dd, J 7,6 1,4 Hz), 7,94 (1 H, d, J 2,1 Hz), 7,86 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,72-7,60 (3 H, m), 7,49 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz)

5 **6-Cloro-2-fenilbenzo[d]oxazol**

LCMS RT = 9,00 minutos, MH^+ 230,1; 1H RMN (DMSO): 8,22-8,18 (2 H, m), 8,02 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,84 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,70-7,60 (3 H, m), 7,48 (1 H, dd, J 8,5 2,0 Hz)

5-Terc-butil-2-fenilbenzo[d]oxazol

10 LCMS RT = 9,82 minutos, MH^+ 252,0; 1H RMN (DMSO): 7,72-7,70 (4 H, m), 7,59 (2 H, dt, J 7,6 1,0 Hz), 7,46-7,40 (2 H, m), 1,38 (9 H, s)

6-Nitro-2-fenilbenzo[d]oxazol

15 LCMS RT = 7,30 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,77-8,76 (1 H, m), 8,34 (1 H, d, J 8,8 Hz), 8,27 (2 H, d, J 7,7 Hz), 8,05 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,80-7,65 (3 H, m)

4-(5-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina

20 LCMS RT = 10,17 minutos, MH^+ 301,1; 1H RMN (DMSO): 8,03 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,82-7,76 (2 H, m), 7,40 (1 H, dd, J 8,6 2,0 Hz), 6,89 (2 H, d, J 8,9 Hz)

4-(6-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina

25 LCMS RT = 10,28 minutos, MH^+ 301,0; 1H RMN (DMSO): 7,95 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,87 (1 H, d, J 1,7 Hz), 7,67 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,38 (1 H, dd, J 8,4 2,1 Hz), 6,83 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,2 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,1 Hz)

4-(5-Terc-butilbenzol[d]oxazol-N,N-dietilanilina

LCMS RT = 13,81 minutos, MH^+ 323,2; 1H RMN (DMSO): 7,94 (2 H, d, J 9,3 Hz), 7,66 (1 H, d, J 1,5 Hz), 7,58 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,36 (1 H, dd, J 8,6 1,9 Hz), 6,82 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,35 (9 H,

s), 1,15 (6 H, t, J 7,1 Hz)

4-(Benzo[d]oxazol-2-il)-N,N-dietilanilina

LCMS RT = 10,50 minutos, MH^+ 267,0; 1H RMN (DMSO):
7,97 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,71-7,64 (2 H, m), 7,36-7,30 (2 H, m), 6,82 (2 H, d, J
5 9,2 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,1 Hz)

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

LCMS RT = 7,45 minutos, MH^+ 358,9; 1H RMN (DMSO):
8,13 (1 H, dd, J 1,3 0,4 Hz), 8,00 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,95 (1 H, dd, J 8,1 0,4
Hz), 7,83 (1 H, dd, J 8,4 1,8 Hz), 6,85 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,50-3,39 (6 H, m),
10 1,23-1,04 (9 H, m)

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

LCMS RT = 15,22 minutos, MH^+ 343,1; 1H RMN (DMSO):
7,99 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,77-7,71 (3 H, m), 7,60 (1 H, d, J 8,3
Hz), 7,52-7,46 (2 H, m), 7,40-7,35 (1 H, m), 6,84 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,44 (4
15 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,1 Hz)

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

LCMS RT = 11,21 minutos, MH^+ 317,1; 1H RMN (DMSO):
8,41 (1 H, d, J 8,3 Hz), 8,12-8,02 (3 H, m), 7,94-7,86 (2 H, m), 7,72-7,66 (1
H, m), 7,60-7,55 (1 H, m), 6,85 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz),
20 1,15 (6 H, t, J 7,1 Hz)

2-(Piridin-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 5,68 minutos, MH^+ 197,0; 1H RMN (DMSO):
8,87 (1 H, d, J 4,4 Hz), 8,41 (1 H, d, J 8,0 Hz), 8,14 (1 H, dt, J 7,8 1,5 Hz),
7,93 (2 H, t, J 7,4 Hz), 7,73-7,69 (1 H, m), 7,60-7,50 (2 H, m)

2-(4-(piperidin-1-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 6,95 minutos, MH^+ 206,1; 1H RMN (DMSO):
7,92 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,32 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,05 (2 H, d, J 9,0 Hz), 6,80 (1
H, d, J 2,1 Hz), 6,58 (1 H, dd, J 8,0 2,0 Hz), 5,01 (2 H, s), 1,60 (6 H, m)

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 5,34 minutos, MH^+ 309,1; 1H RMN (DMSO):

7,94 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,33 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,08 (2 H, d, J 9,0 Hz), 6,80 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,58 (1 H, dd, J 8,0 2,0 Hz), 5,03 (2 H, s), 2,60-2,57 (4 H, m), 2,45-2,42 (4 H, m), 2,23 (3 H, s)

5 **2-(4-(Dietilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-ácido carboxílico**

1H RMN (DMSO): 13,00 (1 H, br), 8,17 (1 H, d, J 1,5 Hz),

7,99 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,94 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,4 Hz), 6,84 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

2-proprilbenzo[d]oxazol-5-amina

10 LCMS RT = 6,81 minutos, MH^+ 177,2; 1H RMN (DMSO):

7,26 (1 H, d, J 8,6 Hz), 6,76 (1 H, d, J 2,2 Hz), 6,57 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 4,98 (2 H, s), 2,80 (2 H, t, J 7,3 Hz), 1,81-1,70 (2 H, m), 0,96 (3 H, t, J 7,4 Hz)

2-p-Toliloxazolo[5,4-b]piridina

15 LCMS RT = 6,72 minutos, MH^+ 211,1; 1H RMN (DMSO):

8,38 (1 H, dd, J 5,0 1,5 Hz), 8,26 (1 H, dd, J 7,9 1,6 Hz), 8,14 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,53-7,45 (3 H, m), 2,44 (3 H, s)

2-p-Toliloxazolo[4,5-b]piridina

LCMS RT = 6,12 minutos, MH^+ 211,1; 1H RMN (DMSO):

20 8,54 (1 H, dd, J 4,9 1,4 Hz), 8,23 (1 H, dd, J 8,2 1,4 Hz), 8,16 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,59-7,44 (3 H, m), 2,44 (3 H, s)

2-(4-Morfolinofenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 5,52 minutos, MH^+ 295,8; 1H RMN (DMSO):

25 7,97 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,33 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,09 (2 H, d, J 9,0 Hz), 6,81 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,59 (1 H, dd, J 8,0 2,0 Hz), 5,04 (2 H, s), 3,77-3,74 (4 H, m), 3,29-3,24 (4 H, m)

5-fenil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 10,00 minutos, MH^+ 286,1; 1H RMN (DMSO):

8,12 (2 H, d, J 8,5 Hz), 8,06 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,86 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,77-

7,70 (3 H, m), 7,53-7,37 (5 H, m), 2,43 (3 H, s)

2-(4-Clorofenil)-5-fenilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 10,54 minutos, MH^+ 306,0; 1H RMN (DMSO):
8,24 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,09 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,89 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,77-
5 7,70 (5 H, m), 7,53-7,34 (3 H, m)

2-Ciclo-hexil-5-nitrobenzo[d]oxazol

LCMS RT = 7,90 minutos, MH^+ 247,3; 1H RMN ($CDCl_3$):
8,62 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,33 (1 H, dd, J 8,9 2,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J 8,9 Hz),
3,11-3,01 (1 H, m), 2,27-2,21 (2 H, m), 1,98-1,92 (2 H, m), 1,84-1,71 (3 H,
10 m), 1,57-1,37 (3 H, m)

5-Terc-butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 10,53 minutos, MH^+ 266,1; 1H RMN (DMSO):
8,08 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,78 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,68 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,48 (1
H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,42 (3 H, s), 1,37 (9 H, s)

15 **2-p-Tolilbenzo[d]oxazol**

LCMS RT = 7,82 minutos, MH^+ 210,1; 1H RMN (DMSO): 8,11 (2 H, d, J 8,2
Hz), 7,81-7,76 (2 H, m), 7,46-7,40 (4 H, m), 2,42 (3 H, s)

2-(3-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 6,39 minutos, MH^+ 279,0; 1H RMN (DMSO):
20 8,41 (1 H, d, J 8,0 Hz), 8,37 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1 H, t, J
8,0 Hz), 7,46 (1 H, d, J 8,9 Hz), 6,91 (1 H, d, J 1,9 Hz), 6,72 (1 H, d, J 8,6 2,0
Hz), 5,18 (2 H, s)

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

LCMS RT = 6,46 minutos, MH^+ 302,0; 1H RMN (DMSO): 8,28 (1 H, d, J 1,6
25 Hz), 8,14 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,06 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,94 (1 H, dd, J 8,6 1,7
Hz), 7,47 (2 H, d, J 8,1 Hz), 3,42-3,34 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 1,12 (3 H, t, J
7,3 Hz)

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

LCMS RT = 6,63 minutos, MH^+ 322,1; 1H RMN ($CDCl_3$):

8,39 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,27 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,00 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,80 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,60 (2 H, d, J 8,6 Hz), 3,23 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,36 (3 H, t, J 7,4 Hz)

4-Nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol

5 LCMS RT = 6,97 minutos, MH^+ 255,0; 1H RMN (DMSO): 8,27 (1 H, dd, J 8,1 0,8 Hz), 8,23 (1 H, dd, J 8,2 0,8 Hz), 8,18 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,65 (1 H, t, J 8,2 Hz), 7,49 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,45 (3 H, s)

6-Nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol

10 LCMS RT = 7,83 minutos, MH^+ 255,0; 1H RMN (DMSO): 8,74 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,33 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 8,17 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,02 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,49 (2 H, d, J 7,9 Hz), 2,45 (3 H, s)

2-(4-Clorofenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol

15 LCMS RT = 7,76 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,77 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,35 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 8,27 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,06 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,76 (2 H, d, J 7,9 Hz)

2-p-Toliloxazolo[4,5-c] piridina

20 LCMS RT = 6,24 minutos, MH^+ 211,0; 1H RMN (DMSO): 9,11 (1 H, d, J 0,9 Hz), 8,59 (1 H, d, J 5,6 Hz), 8,14 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,90 (1 H, dd, J 5,6 1,0 Hz), 7,47 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,44 (3 H, s)

2-m-Tolilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 6,18 minutos, MH^+ 225,0; 1H RMN (DMSO): 7,97-7,91 (2 H, m), 7,50-7,39 (3 H, m), 6,87 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,67 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 5,11 (2 H, s), 2,42 (3 H, s)

2-(3-(Dimetilamino)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina

25 LCMS RT = 6,12 minutos, MH^+ 254,0; 1H RMN (DMSO): 7,48-7,31 (4 H, m), 6,96-6,92 (1 H, m), 6,87 (1 H, d, J 2,2 Hz), 6,66 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,09 (2 H, s), 3,00 (6 H, s)

5-Bromo-2-p-tolilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 9,41 minutos, MH^+ 289,8; 1H RMN (DMSO):

8,10 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,04 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,78 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,58 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 7,45 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,43 (3 H, s)

2-o-Tolilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 6,16 minutos, MH^+ 225,0; 1H RMN (DMSO):

5 8,05 (1 H, d, J 7,7 Hz), 7,53-7,37 (4 H, m), 6,90 (1 H, d, J 2,2 Hz), 6,68 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 5,10 (2 H, s), 2,71 (3 H, s)

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

LCMS RT = 4,31 minutos, MH^+ 245,0; 1H RMN (DMSO):

10 8,10 (1 H, d, J 7,3 Hz), 7,75-7,52 (3 H, m), 7,45 (1 H, d, J 8,6 Hz), 6,92 (1 H, d, J 1,6 Hz), 6,73 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 5,16 (2 H, s)

6-Bromo-2-p-toliloxazolo[5,4-b]piridina

LCMS RT = 8,40 minutos, MH^+ 288,8; 1H RMN (DMSO):

8,59 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,50 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,13 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,48 (2 H, d, J 8,0 Hz)

15 **5,6-Dimetil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol**

LCMS RT = 8,76 minutos, MH^+ 238,0; 1H RMN (DMSO):

8,06 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,56 (2 H, s), 7,41 (2 H, d, J 8,2 Hz), 2,41 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 2,33 (3 H, s)

2-(4-Clorofenil)-5,6-dimetilbenzo[d]oxazol

20 LCMS RT = 9,07 minutos, MH^+ 258,0; 1H RMN (DMSO):

8,19 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,69 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,60 (2 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,36 (3 H, s)

2-(2,4-Diclorofenil)-5,6-dimetilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 9,68 minutos, MH^+ 291,9; 1H RMN (DMSO):

25 8,16 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,90 (1 H, d, J 2,1 Hz), 7,69-7,61 (3 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,36 (3 H, s)

2-(3-Fluorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 9,45 minutos, MH^+ 229,1; 1H RMN (DMSO):

7,98 (1 H, d, J 8,0 Hz), 7,89-7,84 (1 H, m), 7,68-7,60 (1 H, m), 7,48-7,42 (2

H, m), 6,89 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,71 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 5,15 (2 H, s)

2-(5-Butipiridin-2-il)-6-nitrobenzo[d]oxazol

LCMS RT = 7,34 minutos, MH^+ 298,0; 1H RMN (DMSO):
 8,81 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,71 (1 H, d, J 1,5 Hz), 8,37-8,32 (2 H, m), 8,08 (1 H,
 5 d, J 8,8 Hz), 7,95 (1 H, dd, J 8,1 2,1 Hz), 2,75 (2 H, t, J 7,6 Hz), 1,70-1,59 (2
 H, m), 1,41-1,29 (2 H, m), 0,93 (3 H, t, J 7,3 Hz)

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

LCMS RT = 6,98 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,29-8,24 (3 H,
 m), 8,09 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,94 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 7,74 (2 H, d, J 8,6
 10 Hz), 3,56-3,50 (1 H, m), 1,19 (6 H, d, J 6,8 Hz)

5-Bromo-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 9,09 minutos, MH^+ 307,9; 1H RMN (DMSO):
 8,21 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,08 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,80 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,71 (2
 H, d, J 8,7 Hz), 7,62 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz)

4-(5-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina

LCMS RT = 6,48 minutos, MH^+ 244,9; 1H RMN (DMSO):
 7,86 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,74 (1 H, d, J 2,1 Hz), 7,70 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,34 (1
 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 6,70 (2 H, d, J 8,7 Hz), 6,06 (2 H, s)

4-(6-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina

LCMS RT = 6,57 minutos, MH^+ 245,0; 1H RMN (DMSO):
 7,87-7,82 (3 H, m), 7,66 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,37 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 6,70
 (2 H, d, J 8,8 Hz), 6,04 (2 H, s)

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

LCMS RT = 6,78 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,34 (1 H, d, J
 1,3 Hz), 8,23-8,20 (2 H, m), 8,10 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,99 (1 H, dd, J 8,6 1,8
 25 Hz), 7,80-7,76 (1 H, m), 7,72-7,67 (1 H, m), 3,40 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,13 (3
 H, t, J 7,3 Hz)

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

LCMS RT = 6,37 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,39 (1 H, d, J 1,6 Hz), 8,20 (1

H, dd, J 7,6 1,7 Hz), 8,12 (1 H, d, J 8,6 Hz), 8,01 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,78-7,60 (3 H, m), 1,14 (3 H, t, J 7,3 Hz)

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

LCMS RT = 7,25 minutos; ^1H RMN (DMSO): 8,39 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,35 (1 H, d, J 1,4 Hz), 8,19 (1 H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 8,10 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,99 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,94 (1 H, d, J 8,4 Hz), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,13 (3 H, t, J 7,3 Hz)

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

LCMS RT = 6,80 minuto; ^1H RMN (DMSO): 8,42 (1 H, d, J 1,8 0,6 Hz), 8,17-8,13 (2 H, m), 8,05-7,96 (2 H, m), 7,65 (1 H, t, J 8,0 Hz), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,14 (3 H, t, J 7,3 Hz)

2-(1-Feniletila)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 5,80 minutos, MH^+ 239,0; ^1H RMN (DMSO): 7,35-7,23 (6 H, m), 6,80 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,57 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,42 (1 H, q, J 7,1 Hz), 1,66 (3 H, d, J 7,2 Hz)

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

LCMS RT = 4,44 minutos, MH^+ 309,9; ^1H RMN (DMSO): 8,28 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,83-7,73 (4 H, m)

5-cloro-2-(piridin-4-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 6,51 minutos, MH^+ 231,0; ^1H RMN (DMSO): 8,87 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,11 (2 H, d, J 6,1 Hz), 8,04 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,92 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,57 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz)

6-Cloro-2-(piridin-4-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 6,49 minutos, MH^+ 231,0; ^1H RMN (DMSO): 8,87 (2 H, d, J 6,1 Hz), 8,10-8,08 (3 H, m), 7,93 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,54 (1 H, dd, J 8,6 2,0 Hz)

4-(5-Bromobenzo[d]oxazol-2-il)anilina

LCMS RT = 6,70 minutos, MH^+ 289,2; ^1H RMN (DMSO): 7,88-7,83 (3 H, m), 7,66 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,46 (1 H, dd, J 8,6 2,1 Hz), 6,69 (2 H, d, J 8,8

Hz), 6,09 (2 H, s)

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

LCMS RT = 6,43 minutos, MH^+ 308,2; 1H RMN ($CDCl_3$):
8,43 (1 H, dd, J 1,8 0,3 Hz), 8,28 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,05 (1 H, dd, J 8,6 1,9
5 Hz), 7,81 (1 H, dd, J 8,5 0,4 Hz), 7,61 (2 H, d, J 8,8 Hz), 3,18 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,09 minutos, MH^+ 335,9; 1H RMN ($CDCl_3$):
8,38 (1 H, dd, J 1,7 0,4 Hz), 8,27 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,00 (1 H, dd, J 8,5 1,8
Hz), 7,80 (1 H, dd, J 8,5 0,4 Hz), 7,60 (2 H, d, J 8,8 Hz), 3,21-3,15 (2 H, m),
10 1,89-1,76 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 6,59 minutos, MH^+ 261,1; 1H RMN (DMSO):
9,41 (1 H, d, J 8,6 Hz), 8,38 (1 H, dd, J 7,3 1,0 Hz), 8,19 (1 H, d, J 8,2 Hz),
8,09 (1 H, dd, J 7,8 0,9 Hz), 7,79-7,64 (3 H, m), 7,49 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,99
15 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,74 (1 H, d, J 8,7 2,2 Hz), 5,17 (2 H, s)

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

LCMS RT = 6,92 minutos, MH^+ 287,1; 1H RMN (DMSO): 8,22 (2 H, d, J 8,2
Hz), 7,90 (2 H, d, J 8,3 Hz), 7,81-7,76 (2 H, m), 7,53 (2 H, t, J 7,8 Hz), 7,47-
7,41 (2 H, m), 6,90 (1 H, d, J 2,2 Hz), 6,69 (1 H, d, J 8,6 2,2 Hz), 5,14 (2 H, s)

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

LCMS RT = 5,78 minutos, MH^+ 262,1; 1H RMN (DMSO):
8,60 (1 H, d, J 8,7 Hz), 8,39 (1 H, d, J 8,6 Hz), 8,19 (1 H, dd, J 8,3 0,5 Hz),
8,10 (1 H, dd, J 8,4 0,8 Hz), 7,92-7,86 (1 H, m), 7,76-7,70 (1 H, m), 7,56 (1
H, d, J 8,7 Hz), 6,97 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,79 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 5,22 (2 H,
25 s)

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

LCMS RT = 5,76 minutos, MH^+ 262,1; 1H RMN (DMSO):
9,58 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,14 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,24 (1 H, dd, J 7,8 0,8 Hz),
8,13 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,93-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, td, J 8,0 0,9 Hz), 7,49

(1 H, d, J 8,6 Hz), 6,95 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,74 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 5,20 (2 H, s)

2-(6-Metoxinaftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 6,56 minutos, MH^+ 291,1; 1H RMN (DMSO):

5 8,67 (1 H, d, J 1,3 Hz), 8,16 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 8,07 (1 H, d, J 9,1 Hz), 7,99 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,45-7,42 (2 H, m), 7,27 (1 H, dd, J 8,7 2,5 Hz), 6,90 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,68 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,12 (2 H, s), 3,92 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,59 minutos, MH^+ 339,3; 1H RMN (DMSO):

10 8,78 (1 H, s), 8,34 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,26 (1 H, d, J 8,6 1,6 Hz), 8,14 (1 H, d, J 8,9 Hz), 8,09 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,76 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,46 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,92 (1 H, d, J 2,2 Hz), 6,72 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,16 (2 H, s)

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

LCMS RT = 9,55 minutos, MH^+ 280,1; 1H RMN (DMSO):

15 8,47 (1 H, dd, J 8,2 0,6 Hz), 8,29 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,17-8,13 (1 H, m), 8,02 (2 H, s), 7,78-7,70 (3 H, m), 7,67-7,61 (1 H, m)

1-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propan-1-ona

LCMS RT = 7,92 minutos, MH^+ 286,1; 1H RMN (DMSO):

20 8,44 (1 H, dd, J 1,7 0,4 Hz), 8,24 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,09 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 7,93 (1 H, dd, J 8,6 0,4 Hz), 7,73 (2 H, d, J 8,8 Hz), 3,17 (2 H, q, J 7,2 Hz), 1,13 (3 H, t, J 7,1 Hz)

1-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)etanona

LCMS RT = 7,27 minutos, MH^+ 271,7; 1H RMN (DMSO):

25 8,44 (1 H, dd, J 1,7 0,4 Hz), 8,24 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,08 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 7,93 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,73 (2 H, d, J 8,8 Hz), 2,69 (3 H, s)

2-(4-Ciclo-hexilfenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 8,15 minutos, MH^+ 293,1; 1H RMN (DMSO):

8,05 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,45-7,38 (3 H, m), 6,86 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,65 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 5,10 (2 H, s), 2,64-2,56 (1 H, m), 1,83-1,70 (5 H, m), 1,51-

1,23 (5 H, m)

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

LCMS RT = 6,14 minutos, MH⁺ 339,1; ¹H RMN (DMSO):
 8,69 (1 H, dd, J 8,5 2,2 Hz), 8,52-8,43 (2 H, m), 8,28-8,21 (2 H, m), 8,16 (1
 5 H, d, J 8,1 Hz), 8,09-8,04 (1 H, m), 7,97-7,90 (1 H, m), 7,82-7,76 (1 H, m),
 3,48-3,38 (2 H, m), 1,15 (3 H, td, J 7,3 1,3 Hz)

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

LCMS RT = 6,05 minutos, MH⁺ 339,1; ¹H RMN (DMSO):
 9,65 (1 H, d, J 2,1 Hz), 9,31 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,40 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,31 (1
 10 H, d, J 8,1 Hz), 8,17 (2 H, dd, J 8,3 2,2 Hz), 8,02 (1 H, dd, J 8,7 1,8 Hz), 8,00-
 7,93 (1 H, m), 7,82-7,76 (1 H, m), 3,43 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,15 (3 H, t, J 7,5
 Hz)

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

LCMS RT = 7,86 minutos, MH⁺ 418,0; ¹H RMN (DMSO):
 15 8,95 (1 H, m), 8,39-8,33 (3 H, m), 8,21 (1 H, d, J 9,0 Hz), 8,17 (1 H, d, J 8,9
 Hz), 8,13 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,99 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,81 (1 H, dd, J
 8,7 1,9 Hz), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,15 (3 H, t, J 7,5 Hz)

2-(4-ciclo-hexilfenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,56 minuto; ¹H RMN (DMSO): 8,29 (1 H, dd, J
 20 1,8 0,4 Hz), 8,17 (2 H, d, J 8,3 Hz), 8,07 (1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 7,94 (1 H,
 dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,51 (2 H, d, J 8,4 Hz), 3,39 (2 H, q, J 7,3 Hz), 2,74 - 2,60
 (1 H, m), 1,84 - 1,71 (5 H, m), 1,53 - 1,24 (5 H, m), 1,13 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 7,31 minutos, MH⁺ 364,1; ¹H RMN (DMSO):
 25 8,36 - 8,32 (3 H, m), 8,11 (1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 8,00 - 7,95 (3 H, m), 7,84 -
 7,79 (2 H, m), 7,57 - 7,43 (3 H, m), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,14 (3 H, t, J 7,5
 Hz)

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

LCMS RT = 7,03 minutos, MH⁺ 338,1; ¹H RMN (DMSO):

9,41 (1 H, d, J 8,8 Hz), 8,52 (1 H, dd, J 7,2 1,2 Hz), 8,44 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,30 (1 H, d, J 8,3 Hz), 8,17 - 8,12 (2 H, m), 8,02 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,84 - 7,68 (3 H, m), 3,43 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,15 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

5 LCMS RT = 7,29 minutos, MH^+ 356,1; 1H RMN (DMSO): 8,97 (1 H, m), 8,37 - 8,32 (3 H, m), 8,17 (1 H, d, J 8,9 Hz), 8,12 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,99 (1 H, dd, J 8,6 1,6 Hz), 7,89 (1 H, dd, J 10,0 2,0 Hz), 7,61 (1 H, td, J 8,7 2,0 Hz), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,14 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

10 LCMS RT = 6,77 minutos, MH^+ 344,1; 1H RMN ($CDCl_3$): 8,70 (1 H, d, J 1,2 Hz), 8,27 (1 H, dd, J 1,8 0,4 Hz), 8,18 (1 H, dd, J 8,5 1,5 Hz), 7,99 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,88 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,70 (1 H, dd, J 8,5 0,4 Hz), 7,52 (1 H, d, J 5,5 Hz), 7,43 (1 H, dd, J 5,5 0,6 Hz), 3,12 (2 H, q, J 7,4 Hz), 1,25 (3 H, t, J 7,4 Hz)

15 **5-Amino-2-(5,6-diclorobenzo[d]oxazol-2-il)fenol**

LCMS RT = 7,83 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO): 10,88 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,69 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,35 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 6,29 (2 H, br), 6,24 (1 H, d, J 2,1 Hz)

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

20 LCMS RT = 7,68 minutos; 1H RMN (DMSO): 8,41 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,31 (1 H, dd, J 1,8 0,4 Hz), 8,21 (1 H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 8,11 (1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 7,98 - 7,93 (2 H, m), 3,59 - 3,50 (1 H, m), 1,19 (6 H, d, J 6,8 Hz)

N-(4-(5,6-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-hidroxifenil)acetamida

25 LCMS RT = 6,70 minutos, MH^+ 263,1; 1H RMN (DMSO): 10,83 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J 9,9 6,9 Hz), 7,85 (1 H, dd, J 10,4 7,5 Hz), 7,62 (1 H, d, J 8,6 Hz), 6,29 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 6,18 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,15 (2 H, br)

4-(5,6-Diclorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina

LCMS RT = 7,27 minutos, MH^+ 279,0; 1H RMN (DMSO): 8,10 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,85 (2 H, d, J 8,7 Hz), 6,70 (2 H, d, J 8,8 Hz), 6,14 (2 H, s)

5-(etilsulfonil)-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)benzo[d]oxazol

5 LCMS RT = 7,71 minutos, MH^+ 342,2; 1H RMN ($CDCl_3$): 8,03 (1 H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 7,93 - 7,87 (2 H, m), 7,85 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,65 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,23 - 7,15 (1 H, m), 3,11 (2 H, q, J 7,4 Hz), 2,85 - 2,76 (4 H, m), 1,81 - 1,76 (4 H, m), 1,24 (3 H, t, J 7,3 Hz)

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

10 LCMS RT = 5,99 minutos, MH^+ 319,2; 1H RMN (DMSO): 10,88 (1 H, s), 8,16 (1 H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 7,97 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,84 (1 H, dd, J 8,4 1,9 Hz), 7,69 (1 H, d, J 8,6 Hz), 6,31 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 6,24 (2 H, s), 6,20 (1 H, d, J 2,1 Hz), 3,37 (2 H, q, J 7,5 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,3 Hz)

15 **Método 1A (Compostos Ic)**

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

LCMS RT = 4,64 minutos, MH^+ 317,1; 1H RMN (DMSO): 10,67 (1 H, s), 9,37 (1 H, d, J 1,5 Hz), 9,16 (1 H, d, J 1,6 Hz), 8,84 - 8,78 (2 H, m), 8,56 (1 H, dt, J 8,0 1,7 Hz), 8,36 - 8,32 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,80 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,70 - 7,58 (2 H, m)

20

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

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

25 **N-(2-benzilbenzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilacetamida**

LCMS RT = 6,22 minutos, MH^+ 343,1; 1H RMN ($CDCl_3$): 7,70 (1 H, s), 7,42 (1 H, s), 7,30 - 7,15 (12 H, m), 4,14 (2 H, s), 3,63 (2 H, s)

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

LCMS RT = 8,09 minutos, MH^+ 450,9; 1H RMN (DMSO):

10,84 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,14 (1 H, dd, J 8,9 1,5 Hz), 7,95 (1 H, dd, J 8,1 1,6 Hz), 7,85 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,81 (1 H, dd, J 8,0 1,6 Hz), 7,73 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 7,65 - 7,50 (3 H, m)

Método 1A (Compostos Id)

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

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

10 Método 1A (Compostos Ie)

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

LCMS RT = 6,87 minutos, MH⁺ 408,0; ¹H RMN (DMSO): 10,14 (1 H, s), 8,16 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,07 - 8,01 (3 H, m), 7,79 - 7,74 (3 H, m), 7,57 (1 H, dd, J 8,6 2,0 Hz), 6,62 (2 H, d, J 8,7 Hz), 5,86 (2 H, s)

15 Método 1B (Compostos I)

2-Benzil-5-nitrobenzo[d]oxazol

Para 2-amino-4-nitrofenol (300 mg, 1,95 mmol) em dioxano (2,5ml) foi adicionado ao cloreto de 2-fenilacetila (290 µL, 2,15 mmol) em temperatura ambiente. O recipiente de reação foi aquecido no microondas a 20 210°C por 15 minutos. Após esfriar, a mistura foi levemente vertida em 1M de hidróxido de sódio aquoso (50 ml), e o precipitado resultante filtrado e lavado com água. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (acetato de etila/hexanos 1:7 v/v por acetato de etila/hexanos 1:5 v/v) para produzir 165 mg (33%) do 25 composto do título (LCMS RT = 6,47 minutos, MH⁺255.2)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral. O cloreto do ácido usado foi um composto

comercialmente disponível ou sintetizado a partir do ácido carboxílico correspondente usando condições padrão.

2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-nitrobenzo[d]oxazol

LCMS RT = 6,74 minutos, MH^+ 284,9; 1H RMN (DMSO):

5 8,60 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,31 (1 H, dd, J 8,9 2,3 Hz), 7,99 (1 H, d, J 9,0 Hz),
7,82 (1 H, dd, J 8,2 1,7 Hz), 7,66 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,18 (1 H, d, J 8,4 Hz),
6,20 (2 H, s)

2-(4-Clorofenil) - 5,6-metilenodioxibenzoxazol

LCMS RT = 7,54 minutos, MH^+ 274,0; 1H RMN (DMSO):

10 8,11 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,66 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,49 (1 H, s), 7,36 (1 H, s),
6,13 (2 H, s)

5-Terc-butil-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 10,20 minutos, MH^+ 286,0; 1H RMN (DMSO):

15 8,20 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,80 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,72 - 7,68 (3 H, m), 7,52 (1
H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 1,37 (9 H, s)

2-(3,4-Diclorofenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,40 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,77 (1 H, d, J

2,1 Hz), 8,40 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,36 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 8,21 (1 H, dd, J
8,5 2,1 Hz), 8,07 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,96 (1 H, d, J 8,4 Hz)

20 **2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-sulfonamida**

LCMS RT = 6,04 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,27 - 8,22 (3 H,

m), 8,02 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,95 - 7,91 (1 H, m), 7,74 - 7,71 (2 H, m), 7,50 (2
H, s)

5-Cloro-2-(4-clorofenil)-6-nitrobenzo[d]oxazol

25 LCMS RT = 8,10 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,73 (1 H, s),

8,31 (1 H, s), 8,24 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,76 (2 H, d, J 8,7 Hz)

5-Nitro-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 7,66 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,72 (1 H, d, J

2,3 Hz), 8,38 (3 H, m), 8,09 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,66 (2 H, d, J 8,2 Hz)

2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol[1,3]dioxol

LCMS RT = 8,70 minutos, MH^+ 307,9; 1H RMN ($CDCl_3$): 8,18 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,91 (1 H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 7,50 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,09 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 5,99 (2 H, s)

5 **2-(Furan-2-il)-5-nitrobenzo[d]oxazol**

LCMS RT = 6,24 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,66 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,35 (1 H, dd, J 9,0 2,4 Hz), 8,18 (1 H, d, J 1,0 Hz), 8,05 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J 3,5 Hz), 6,90 - 6,88 (1 H, m)

2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-6-nitrobenzo[d]oxazol

10 LCMS RT = 7,21 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,68 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, J 8,2 1,6 Hz), 7,66 (1 H, d, J 1,7 Hz), 7,20 (1 H, d, J 8,4 Hz), 6,22 (2 H, s)

5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol

15 LCMS RT = 6,94 minutos, MH^+ 338,1; 1H RMN (DMSO): 8,90 (1 H, br), 8,34 (1 H, d, J 1,4 Hz), 8,30 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 8,24 - 8,05 (4 H, m), 7,99 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,73 - 7,64 (2 H, m), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,15 (3 H, t, J 7,3 Hz)

2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

20 LCMS RT = 6,48 minutos, MH^+ 338,8; 1H RMN (DMSO): 8,40 (1 H, dd, J 1,7 0,5 Hz), 8,27 - 8,21 (1 H, m), 8,14 (1 H, dd, J 8,6 0,4 Hz), 8,01 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,97 - 7,92 (1 H, m), 7,51 (1 H, td, J 8,0 1,0 Hz), 3,41 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,13 (3 H, t, J 7,3 Hz)

2-Ciclo-hexil-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

25 LCMS RT = 6,57 minutos, MH^+ 293,9; 1H RMN (DMSO): 8,20 (1 H, d, J 1,5 Hz), 7,97 (1 H, dd, J 8,5 Hz), 7,88 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 3,35 (2 H, q, J 7,4 Hz), 3,13 - 3,04 (1 H, m), 2,14 - 2,09 (2 H, m), 1,82 - 1,58 (5 H, m), 1,50 - 1,18 (3 H, m), 1,10 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 5,92 minutos, MH^+ 323,1; 1H RMN (DMSO):

8,91 (1 H, d, J 2,4 Hz), 8,42 - 8,39 (2 H, m), 8,25 (1 H, dd, J 8,5 2,4 Hz), 8,16 (1 H, d, J 8,6 Hz), 8,03 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 3,41 (2 H, q, J 7,2 Hz), 1,13 (3 H, t, J 7,3 Hz)

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

5 LCMS RT = 6,09 minutos, MH^+ 332,0; 1H RMN (DMSO): 8,26 (1 H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 8,03 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,92 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,83 (1 H, dd, J 8,2 1,7 Hz), 7,68 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,19 (1 H, d, J 8,2 Hz), 6,20 (2 H, s), 3,39 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,3 Hz)

5-Cloro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)benzo[d]oxazol

10 LCMS RT = 6,43 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,45 (2 H, d, J 8,4 Hz), 8,18 (2 H, d, J 8,5 Hz), 8,02 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,92 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,56 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz)

2-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

15 LCMS RT = 6,70 minuto; 1H RMN (DMSO): 8,32 (1 H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 8,24 (1 H, d, J 1,6 Hz), 8,16 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 8,09 (1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 7,97 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,71 (1 H, d, J 8,5 Hz), 3,40 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,13 (3 H, t, J 7,4 Hz)

2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-6-ol

20 LCMS RT = 6,42 minutos, MH^+ 246,0; 1H RMN (DMSO): 9,94 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,66 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,60 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,10 (1 H, d, J 2,2 Hz), 6,87 (1 H, dd, J 8,7 2,3 Hz)

2-(5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)naftalen-1-ol

25 LCMS RT = 7,77 minutos, MH^+ 353,9; 1H RMN (DMSO): 12,24 (1 H, s), 8,44 - 8,39 (2 H, m), 8,19 - 7,98 (4 H, m), 7,77 - 7,63 (3 H, m), 3,42 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,15 (3 H, t, J 7,3 Hz)

2-(Benzofuran-5-il)-5-(etilsulfonil)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 6,47 minutos, MH^+ 328,2; 1H RMN (DMSO): 8,61 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,31 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,22 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 8,19 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,09 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,95 (1 H, dd, J 8,5 1,9 Hz),

7,88 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,19 - 7,17 (1 H, m), 3,40 (2 H, q, J 7,4 Hz), 1,15 (3 H, t, J 7,3 Hz)

2-(4-Clorofenil)-N,N-dietilbenzo[d]oxazol-5-sulfonamida

LCMS RT = 7,75 minutos, MH^+ 364,9; 1H RMN (DMSO):

5 8,26 - 8,21 (3 H, m), 8,03 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,89 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,74 (2 H, d, J 8,6 Hz), 3,22 (4 H, q, J 7,2 Hz), 1,06 (6 H, t, J 7,2 Hz)

2-(naftalen-2-il)-5-(trifluorometóxi)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 9,10 minutos, MH^+ 330,1; 1H RMN (DMSO):

10 8,88 (1 H, br), 8,27 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 8,23 - 8,19 (1 H, m), 8,16 (1 H, d, J 8,7 Hz), 8,08 - 8,04 (1 H, m), 7,97 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,95 - 7,93 (1 H, m), 7,73 - 7,64 (2 H, m), 7,52 - 7,47 (1 H, m)

Ácido 2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxílico

LCMS RT = 4,83 minutos, MH^+ 289,0; 1H RMN (DMSO):

15 13,20 (1 H, br), 8,89 (1 H, br), 8,36 (1 H, dd, J 1,6 0,5 Hz), 8,30 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 8,24 - 8,20 (1 H, m), 8,17 (1 H, d, J 8,8 Hz), 8,10 - 8,04 (2 H, m), 7,94 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,73 - 7,63 (2 H, m)

2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,19 minutos, MH^+ 246,1; 1H RMN (DMSO):

20 8,86 (1 H, br), 8,29 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 8,22 - 8,18 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, J 8,7 Hz), 8,07 - 8,03 (1 H, m), 7,88 - 7,83 (2 H, m), 7,71 - 7,62 (2 H, m), 7,51 - 7,42 (2 H, m)

5-terc-Butil-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 10,50 minutos, MH^+ 302,2; 1H RMN ($CDCl_3$):

25 8,70 (1 H, s), 8,25 (1 H, dd, J 8,6 1,5 Hz), 7,94 - 7,89 (2 H, m), 7,85 - 7,81 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,54 - 7,45 (3 H, m), 7,37 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 1,35 (9 H, s)

5,6-Difluoro-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,57 minutos, MH^+ 282,1; 1H RMN (DMSO):

8,82 (1 H, br), 8,24 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 8,21 - 8,12 (3 H, m), 8,07 - 8,00 (2

H, m), 7,72 - 7,63 (2 H, m)

1-(2'-(3'',4''-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-5'-il)etanona

LCMS RT = 8,19 minutos, MH^+ 305,9; 1H RMN (DMSO):
8,45 (1 H, dd, J 1,7 0,5 Hz), 8,38 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,18 (1 H, dd, J 8,5 2,1
5 Hz), 8,09 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,96 - 7,91 (2 H, m), 2,69 (3 H, s)

2-(4-Clorofenil)-6-metilbenzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,41 minutos, MH^+ 244,1; 1H RMN (DMSO):
8,18 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,72 - 7,61 (4 H, m), 7,27 - 7,23 (1 H, m), 2,48 (3 H,
s)

10 **5-Metil-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol**

LCMS RT = 8,82 minutos, MH^+ 260,2; 1H RMN (DMSO):
8,83 (1 H, d, J 1,1 Hz), 8,26 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 8,21 - 8,16 (1 H, m), 8,13
(1 H, d, J 8,7 Hz), 8,06 - 8,02 (1 H, m), 7,72 - 7,64 (4 H, m), 7,30 - 7,26 (1 H,
m), 2,47 (3 H, s)

15 **Método 1C (Compostos I)**

6-Nitro-2-feniloxazolo[5,4b]piridina

Para o ácido polifosfórico a 165°C foi adicionado N-(5-nitro-
2-oxo - 1,2-diidropiridin-3-il)benzamida (300 mg, 1,16 mmol). A mistura
resultante foi então aquecida a 165°C por 30 minutos. A solução foi então
20 vertida em água. O precipitado resultante foi coletado por filtração, dissolvido
em éter dietílico, filtrado através de alumina e evaporadas para produzir 9 mg
(3%) do composto do título.

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

25 Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o
mesmo método geral.

5-Nitro-2-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 5,83 minutos, MH^+ 241,9; 1H RMN (DMSO):
8,87 - 8,84 (1 H, m), 8,78 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,44 - 8,40 (2 H, m), 8,16 - 8,10

(2 H, m), 7,74 - 7,69 (1 H, m)

6-Nitro-2-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 5,84 minutos, MH^+ 242,0; 1H RMN (DMSO):

8,79 - 8,76 (2 H, m), 8,34 (1 H, dt, J 7,9 1,0 Hz), 8,29 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz),

5 8,07 - 8,02 (2 H, m), 7,64 (1 H, ddd, J 7,7 4,8 1,2 Hz)

2-(5-Butipiridin-2-il)-5-nitrobenzo[d]oxazol

LCMS RT = 7,32 minutos, MH^+ 298,1; 1H RMN (DMSO):

8,68 (1 H, dd, J 2,3 0,3 Hz), 8,64 (1 H, dd, J 2,1 0,5 Hz), 8,33 (1 H, dd, J 9,0

2,4 Hz), 8,26 (1 H, dd, J 8,0 0,6 Hz), 8,05 (1 H, dd, J 9,0 0,3 Hz), 7,88 (1 H,

10 dd, J 8,1 2,1 Hz), 2,70 - 2,66 (2 H, m), 1,62 - 1,52 (2 H, m), 1,34 - 1,22 (2 H,

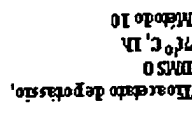
m), 0,86 (3 H, t, J 7,4 Hz)

Método 1D (Compostos I)

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

Uma suspensão de 2-(2,4-difluorobenzamido) - 4,5-
 15 dimetilfenila 2,4-difluorobenzoato (90 mg, 0,22 mmol) e ácido 4-
 metilbenzenosulfônico (82 mg, 0,43 mmol) em xileno (2 ml) foi aquecido a
 refluxo por 16 horas. Após esfriar, a solução foi diluída com acetato de etila e
 lavado com solução de bicabornato de sódio aquosa seguido por salmoura. As
 camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e
 20 evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia
 por coluna com acetato de etila/hexanos 1:15 v/v para produzir 36 mg (64%)
 do composto do título (LCMS RT = 7,81 minutos, MH^+ 260,0)

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



Método 2A (Compostos Ib)**2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-amina**

Para 5-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (4,8 g, 18,90 mmol) em acetato de etila/ácido acético (250 ml/1 ml) foi adicionado paládio em carbono (480 mg). O recipiente de reação foi purgado três vezes com nitrogênio, seguido por três vezes de hidrogênio, e então deixado agitar sob hidrogênio por 16 horas. O recipiente de reação foi finamente purgado três vezes com nitrogênio, antes da filtração em uma almofada de Celite®, que foi lavado com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com Na₂CO₃ aquoso saturado, seguido por salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas para produzir 2,5g (60%) do composto do título.

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

Método 2B (Compostos Ib)

Como o método 2A, exceto etanol foi usado em vez de acetato de etila/ácido acético. Após evaporação dos solventes, o material foi absorvido em 2M de HCl, o precipitado resultante foi descartado, e a solução foi basificada com 2N de NaOH para produzir o composto do título como um precipitado.

2-fenilbenzo[d]oxazol-6-amina

LCMS RT = 5,93 minutos, MH⁺211,1; ¹H RMN (DMSO): 8,10 - 8,07 (2 H, m), 7,58 - 7,54 (3 H, m), 7,42 (1 H, d, J 8,4 Hz), 6,83 (1 H, d, J 1,9 Hz), 6,65 (1 H, dd, J 8,5 2,0 Hz), 5,46 (2 H, s)

Método 2C (Compostos Ib)**2-(4-(Trifluorometóxi)fenil)benzo[d]oxazol-5-amina**

Para 5-nitro-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)benzo[d]oxazol (850 mg, 2,62 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionado ao formato de amônio (827 mg, 13,1 mmol) e paládio e carbono (85 mg). A mistura foi agitada em

temperatura ambiente por 20 minutos, então filtrada através de uma almofada de Celite, e lavado com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com água, seguido por salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para produzir 434 mg (56%) do composto do título (LCMS RT = 6,51 minutos, MH^+ 294,9)

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

Método 2D (Compostos Ib)

2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-4-amina

Para 4-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (330 mg, 1,30 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionado cloreto de estanho (II) (1,23 g, 6,5 mmol). A suspensão foi agitada a 70°C por 16 horas. Após esfriar, a solução foi vertida em gelo/água e neutralizada com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada aquosa foi então extraída duas vezes com acetato de etila (500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para produzir 188 mg (65%) do composto do título (LCMS RT = 6,76 minutos, MH^+ 225,1)

^1H RMN (DMSO): 8,04 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,41 (2 H, d, J 8,0 Hz), 7,07 (1 H, t, J 8,0 Hz), 6,85 (1 H, dd, J 8,0 0,8 Hz), 6,55 (1 H, dd, J 8,0 0,8 Hz), 5,67 (2 H, s), 2,41 (3 H, s)

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

2-feniloxazolo[5,4-b]piridin-6-amina

LCMS RT = 5,41 minutos, MH^+ 212,1; ^1H RMN (DMSO): 8,19 - 8,15 (2 H, m), 7,73 (1 H, d, J 2,4 Hz), 7,63 - 7,58 (3 H, m), 7,32 (1 H, d, J 2,4 Hz), 5,38 (2 H, s)

Método 2E (Compostos Ib)

2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-6-amina

Para 6-nitro-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (2,1 g, 8,27 mmol) em

etanol:água 2:1 v/v (60 ml) a 70°C foi adicionado pó de ferro (2,14 g, 38,3 mmol) e cloreto de amônio (819 mg, 15,3 mmol). A suspensão foi agitada a refluxo por 16 horas. Após esfriar, a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite® e lavada com etanol. Após evaporação do solvente, a

5 camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila:hexanos 1:3 v/v para produzir 70 mg (4%) do composto do título (LCMS RT = 6,12 minutos, MH⁺ 223,1)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

2-Fenotilbenzo[d]oxazol-5-amina

15 LCMS RT = 5,82 minutos, MH⁺ 238,9; ¹H RMN (DMSO): 7,29 - 7,16 (6 H, m), 6,76 (1 H, d, J 1,9 Hz), 6,57 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 4,98 (2 H, s), 3,19 - 3,06 (4 H, m)

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

20 LCMS RT = 5,77 minutos, MH⁺ 254,9; ¹H RMN (DMSO): 7,69 (1 H, dd, J 8,2 1,7 Hz), 7,58 (1 H, d, J 1,7 Hz), 7,37 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,11 (1 H, d, J 8,2 Hz), 6,84 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,64 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 6,16 (2 H, s), 5,07 (2 H, s)

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-clorobenzo[d]oxazol-6-amina

25 LCMS RT = 6,52 minutos, MH⁺ 289,1; ¹H RMN (DMSO): 7,72 (1 H, dd, J 8,2 1,8 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,17 (1 H, d, J 8,2 Hz), 7,13 (1 H, s), 6,21 (2 H, s), 5,66 (2 H, s)

Método 2F (Compostos Ib)

Como o método 2E, exceto THF:água (2:1 v/v) foi usado em vez de etanol:água (2:1 v/v). 2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-amina

LCMS RT = 7,12 minutos, MH^+ 278,1; 1H RMN (DMSO): 8,22 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,03 (1 H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,44 (1 H, d, J 8,4 Hz), 6,82 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,68 (1 H, dd, J 8,6 2,0 Hz), 5,57 (2 H, s)

Método 3A (Compostos II)

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

Para uma solução de 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (50 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (2 ml) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de 3-fenilpropanoíla (44,1 mg, 0,26 mmol) seguido imediatamente por diisopropiletilamina (84 L, 0,48 mmol). A mistura resultante foi agitada em
 10 temperatura ambiente por 16 horas. Diclorometano foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O sólido resultante foi dissolvido em metanol, passado através de uma coluna descontaminante ácida (amina quartenária com base em sílica SPE-AX de
 15 Biotage®) e então evaporada para produzir 61,1 mg (75%) do composto do título (LCMS RT = 6,45 minutos, MH^+ 343,2)

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

20 Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

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

LCMS RT = 5,16 minutos, MH^+ 253,1; 1H RMN (DMSO):
 10,14 (1 H, s), 8,21 - 8,14 (3 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,65 - 7,60 (3 H,
 25 m), 7,51 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,09 (3 H, s)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propionamida

LCMS RT = 5,49 minutos, MH^+ 267,1; 1H RMN (DMSO):
 10,09 (1 H, s), 8,21 - 8,16 (3 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,66 - 7,61 (3 H,
 m), 7,54 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,37 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,6 Hz)

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

LCMS RT = 5,78 minutos, MH^+ 281,1; 1H RMN (DMSO):
 10,09 (1 H, s), 8,21 - 8,16 (3 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,64 - 7,60 (3 H, m), 7,54 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,33 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,69 - 1,61 (2 H, m),
 5 0,94 (3 H, t, J 7,6 Hz)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)pentanamida

LCMS RT = 6,21 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO):
 10,09 (1 H, s), 8,21 - 8,16 (3 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,65 - 7,60 (3 H, m), 7,54 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,35 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,66 - 1,58 (2 H, m),
 10 1,39 - 1,31 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,6 Hz)

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

LCMS RT = 5,79 minutos, MH^+ 281,1; 1H RMN (DMSO):
 10,02 (1 H, s), 8,22 - 8,18 (3 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,66 - 7,60 (3 H, m), 7,55 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,67 - 2,58 (1 H, m), 1,14 (6 H, s)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida

LCMS RT = 5,82 minutos, MH^+ 305,1; 1H RMN (DMSO):
 10,42 (1 H, s), 8,26 - 8,20 (3 H, m), 7,97 (1 H, dd, J 1,7 0,8 Hz), 7,77 (2 H, d, J 1,3 Hz), 7,66 - 7,62 (3 H, m), 7,38 (1 H, d, J 3,4 Hz), 6,73 (1 H, dd, J 3,4 1,7 Hz)

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

LCMS RT = 7,23 minutos, MH^+ 363,1; 1H RMN (DMSO):
 10,55 (1 H, s), 8,32 - 8,31 (1 H, m), 8,17 (2 H, d, J 8,1 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,84 - 7,77 (2 H, m), 7,70 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,50 (2 H, d, J 8,1 Hz), 2,49 (3 H, s)

4-Metóxi-N-(2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

LCMS RT = 6,41 minutos, MH^+ 359,1; 1H RMN (DMSO):
 10,35 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,17 (2 H, d, J 8,1 Hz), 8,07 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,81 (2 H, s), 7,51 (2 H, d, J 8,3 Hz), 7,16 (2 H, d, J 8,8 Hz), 3,17 (3 H, s), 2,49 (3 H, s)

Método 3B (Compostos II)

Como o método 3A, exceto em vez de diisopropilamina, trietilamina foi usada como uma base.

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida

5 LCMS RT = 5,48 minutos, MH^+ 316,1; 1H RMN (DMSO):
10,70 (1 H, s), 9,21 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,85 (1 H, dd, J 4,8 1,6 Hz), 8,40 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,30 - 8,27 (2 H, m), 7,89 - 7,80 (2 H, m), 7,72 - 7,64 (4 H, m)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamida

10 LCMS RT = 5,46 minutos, MH^+ 316,1; 1H RMN (DMSO):
10,76 (1 H, s), 8,88 (2 H, d, J 5,9 Hz), 8,36 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,31 - 8,27 (2 H, m), 7,97 (2 H, d, J 6,1 Hz), 7,90 - 7,80 (2 H, m), 7,73 - 7,68 (3 H, m)

4-Cloro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

15 LCMS RT = 7,07 minutos, MH^+ 349,1; 1H RMN (DMSO):
10,57 (1 H, s), 8,35 - 8,34 (1 H, m), 8,30 - 8,27 (2 H, m), 8,09 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,88 - 7,80 (2 H, m), 7,72 - 7,67 (5 H, m)

4-Metil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

20 LCMS RT = 6,80 minutos, MH^+ 329,2; 1H RMN (DMSO):
10,41 (1 H, s), 8,37 - 8,35 (1 H, m), 8,30 - 8,26 (2 H, m), 7,98 (2 H, d, J 8,1 Hz), 7,84 (2 H, s), 7,72 - 7,67 (3 H, m), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,47 (3 H, s)

4-Metóxi-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

25 LCMS RT = 6,37 minutos, MH^+ 345,1; 1H RMN (DMSO):
10,33 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,30 - 8,26 (2 H, m), 8,06 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,83 (2 H, s), 7,71 - 7,67 (3 H, m), 7,14 (2 H, d, J 8,8 Hz), 3,92 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,06 minutos, MH^+ 345,1; 1H RMN (DMSO):
10,37 (1 H, s), 8,38 - 8,36 (1 H, m), 8,30 - 8,26 (2 H, m), 7,84 - 7,56 (7 H, m), 7,27 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,14 (1 H, t, J 7,3 Hz), 3,99 (3 H, s)

4-(Dimetilamino)-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

LCMS RT = 6,63 minutos, MH^+ 358,2; 1H RMN (DMSO):

10,10 (1 H, s), 8,35 - 8,34 (1 H, m), 8,30 - 8,26 (2 H, m), 7,96 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,82 - 7,80 (2 H, m), 7,71 - 7,68 (3 H, m), 6,84 (2 H, d, J 8,9 Hz), 3,08 (6 H, s)

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

LCMS RT = 7,95 minutos, MH^+ 382,8; 1H RMN (DMSO):

10,63 (1 H, s), 8,37 - 8,26 (4 H, m), 8,04 (1 H, dd, J 8,4 2,1 Hz), 7,92 - 7,78 (3 H, m), 7,73 - 7,65 (3 H, m)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida

10 LCMS RT = 7,19 minutos, MH^+ 383,1; 1H RMN (DMSO):

10,72 (1 H, s), 8,37 - 8,24 (5 H, m), 8,00 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,89 - 7,82 (2 H, m), 7,74 - 7,67 (3 H, m)

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

LCMS RT = 8,30 minutos, MH^+ 382,9; 1H RMN (DMSO):

15 10,67 (1 H, s), 8,33 - 8,26 (3 H, m), 8,09 (2 H, d, J 2,1 Hz), 7,96 (1 H, t, J 2,0 Hz), 7,89 - 7,78 (2 H, m), 7,72 - 7,67 (3 H, m)

4-Fluoro-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)benzamida

LCMS RT = 6,53 minutos, MH^+ 333,2; 1H RMN (DMSO):

20 10,50 (1 H, s), 8,34 - 8,33 (1 H, m), 8,39 - 8,26 (2 H, m), 8,16 - 8,11 (2 H, m), 7,86 - 7,79 (2 H, m), 7,71 - 7,65 (3 H, m), 7,45 (2 H, t, J 8,8 Hz)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)bifenil-4-carboxamida

LCMS RT = 7,74 minutos, MH^+ 391,1; 1H RMN (DMSO):

25 10,55 (1 H, s), 8,39 - 8,38 (1 H, m), 8,31 - 8,27 (2 H, m), 8,17 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,93 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,86 - 7,83 (4 H, m), 7,72 - 7,69 (3 H, m), 7,62 - 7,50 (3 H, m)

2-fenil-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)acetamida

LCMS RT = 6,32 minutos, MH^+ 329,2; 1H RMN (DMSO):

10,42 (1 H, s), 8,27 - 8,21 (3 H, m), 7,78 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,71 - 7,65 (3 H, m), 7,61 (1 H, dd, J 8,9 2,1 Hz), 7,45 - 7,30 (5 H, m), 3,75 (2 H, s)

N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)cinamamida

LCMS RT = 6,86 minutos, MH^+ 341,1; 1H RMN (DMSO):
 10,48 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,29 - 8,26 (2 H, m), 7,83 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,73 - 7,67 (7 H, m), 7,56 - 7,48 (3 H, m), 6,93 (1 H, d, J 15,6 Hz)

5 N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)-1-naftamida

LCMS RT = 7,07 minutos, MH^+ 365,0; 1H RMN (DMSO):
 10,82 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 8,31 - 8,28 (3 H, m), 8,18 - 8,10 (2 H, m), 7,88 - 7,83 (3 H, m), 7,73 - 7,65 (6 H, m)

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

10 LCMS RT = 7,37 minutos, MH^+ 365,1; 1H RMN (DMSO):
 10,69 (1 H, s), 8,69 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 8,31 - 8,28 (2 H, m), 8,20 - 8,08 (4 H, m), 7,90 - 7,88 (2 H, m), 7,75 - 7,68 (5 H, m)

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

15 LCMS RT = 6,31 minutos, MH^+ 321,1; 1H RMN (DMSO):
 10,47 (1 H, s), 8,30 - 8,26 (3 H, m), 8,12 (1 H, dd, J 3,8 1,1 Hz), 7,94 (1 H, dd, J 5,0 1,1 Hz), 7,85 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,77 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,73 - 7,65 (3 H, m), 7,33 - 7,30 (1 H, m)

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

20 LCMS RT = 5,63 minutos, MH^+ 315,8; 1H RMN (DMSO):
 10,53 (1 H, s), 9,45 - 9,42 (1 H, m), 8,88 (1 H, dd, J 4,9 1,6 Hz), 8,62 (1 H, dt, J 8,0 1,8 Hz), 8,42 - 8,40 (1 H, m), 8,06 (2 H, dd, J 6,6 1,2 Hz), 7,88 (2 H, s), 7,75 - 7,59 (4 H, m)

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

25 LCMS RT = 6,12 minutos, MH^+ 349,9; 1H RMN (DMSO):
 10,58 (1 H, s), 9,43 - 9,42 (1 H, m), 8,89 - 8,87 (1 H, m), 8,64 - 8,59 (1 H, m), 8,40 - 8,38 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,91 - 7,83 (2 H, m), 7,76 - 7,69 (3 H, m)

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

LCMS RT = 5,91 minutos, MH^+ 330,2; 1H RMN (DMSO):

10,43 (1 H, s), 9,43 (1 H, dd, J 2,1 0,9 Hz), 8,88 (1 H, dd, J 4,8 1,6 Hz), 8,61 (1 H, dt, J 8,0 1,9 Hz), 8,40 (1 H, t, J 1,2 Hz), 7,98 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,87 (2 H, d, J 1,2 Hz), 7,75 - 7,70 (1 H, m), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,47 (3 H, s)

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

5 LCMS RT = 5,64 minutos, MH^+ 345,9; 1H RMN (DMSO):
10,37 (1 H, s), 9,45 (1 H, dd, J 1,6 0,8 Hz), 8,90 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,63 (1 H, dt, J 8,0 1,9 Hz), 8,41 (1 H, t, J 1,2 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,88 (2 H, d, J 1,2 Hz), 7,77 - 7,72 (1 H, m), 7,17 (2 H, d, J 8,7 Hz), 3,94 (3 H, s)

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

10 LCMS RT = 6,02 minutos, MH^+ 345,9; 1H RMN (DMSO):
10,33 (1 H, s), 9,38 - 9,36 (1 H, m), 8,82 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,55 (1 H, dt, J 8,0 1,8 Hz), 8,36 - 8,34 (1 H, m), 7,82 - 7,73 (2 H, m), 7,69 - 7,65 (2 H, m), 7,57 - 7,50 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,09 (1 H, t, J 7,6 Hz), 3,93 (3 H, s)

15 **4-(Dimetilamino)-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida**

LCMS RT = 5,82 minutos, MH^+ 358,9; 1H RMN (DMSO):
10,13 (1 H, s), 9,45 (1 H, dd, J 2,3 0,9 Hz), 8,88 (1 H, dd, J 4,8 1,6 Hz), 8,64 - 8,59 (1 H, m), 8,40 - 8,39 (1 H, m), 7,97 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,86 - 7,85 (2 H, m), 7,75 - 7,70 (1 H, m), 6,86 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,08 (6 H, s)

20 **3,4-Dicloro-N-(2-(piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)benzamida**

LCMS RT = 6,78 minutos, MH^+ 383,5; 1H RMN (DMSO):
10,66 (1 H, s), 9,43 (1 H, d, J 2,1 0,6 Hz), 8,88 (1 H, dd, J 4,8 1,6 Hz), 8,61 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,32 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,04 (1 H, dd, J 8,4 2,1 Hz), 7,92 - 7,82 (3 H, m), 7,75 - 7,71 (1 H, m)

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

LCMS RT = 6,32 minutos, MH^+ 383,6; 1H RMN (DMSO):
10,68 (1 H, s), 9,37 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,82 (1 H, dd, J 4,9 1,5 Hz), 8,56 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,34 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,20 (2 H, d, J 8,1 Hz), 7,95 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,88 - 7,79 (2 H, m), 7,69 - 7,65 (1 H, m)

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

LCMS RT = 7,06 minutos, MH^+ 383,7; 1H RMN (DMSO):
 10,69 (1 H, s), 9,43 - 9,41 (1 H, m), 8,88 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,61 (1 H, dt,
 J 8,0 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,09 (2 H, d, J 1,9 Hz), 7,96 - 7,82 (3 H,
 m), 7,75 - 7,71 (1 H, m)

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

LCMS RT = 5,70 minutos, MH^+ 334,0; 1H RMN (DMSO):
 10,47 (1 H, s), 9,38 - 9,36 (1 H, m), 8,82 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,56 (1 H, dt,
 J 8,0 2,0 Hz), 8,33 - 8,32 (1 H, m), 8,11 - 8,06 (2 H, m), 7,85 - 7,80 (2 H, m),
 7,69 - 7,65 (1 H, m), 7,40 (2 H, t, J 8,9 Hz)

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

LCMS RT = 6,78 minutos, MH^+ 391,6;

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

LCMS RT = 5,63 minutos, MH^+ 329,7; 1H RMN (DMSO):
 10,46 (1 H, s), 9,41 - 9,39 (1 H, m), 8,87 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,59 (1 H, dt,
 J 8,0 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,82 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,73 - 7,69 (1 H,
 m), 7,64 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,44 - 7,30 (5 H, m), 3,75 (2 H, s)

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

LCMS RT = 5,84 minutos, MH^+ 343,8; 1H RMN (DMSO):
 10,14 (1 H, s), 9,35 - 9,34 (1 H, m), 8,81 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,53 (1 H, dt,
 J 8,0 2,0 Hz), 8,19 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,69 - 7,63 (1 H,
 m), 7,54 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,33 - 7,17 (5 H, m), 2,95 (2 H, t, J 7,6 Hz),
 2,67 (2 H, t, J 8,0 Hz)

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

LCMS RT = 6,03 minutos, MH^+ 342,0; 1H RMN (DMSO):
 10,46 (1 H, s), 9,37 - 9,35 (1 H, m), 8,82 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,55 (1 H, dt,
 J 8,0 2,0 Hz), 8,35 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,82 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,69 - 7,63 (5 H,
 m), 7,49 - 7,41 (3 H, m), 6,87 (1 H, d, J 15,8 Hz)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)propionamidaLCMS RT = 4,97 minutos, MH^+ 267,9; 1H RMN (DMSO):

10,08 (1 H, s), 9,34 (1 H, dd, J 2,2 0,7 Hz), 8,81 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,53
 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,21 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,68 -
 5 7,63 (1 H, m), 7,57 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,37 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,12 (3 H,
 t, J 7,6 Hz)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)butiramidaLCMS RT = 5,26 minutos, MH^+ 281,9; 1H RMN (DMSO):

10,17 (1 H, s), 9,43 (1 H, dd, J 2,2 0,7 Hz), 8,89 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,62
 10 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,29 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,84 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,76 -
 7,72 (1 H, m), 7,65 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,42 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,80 - 1,67
 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, J 7,6 Hz)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamidaLCMS RT = 5,60 minutos, MH^+ 296,0; 1H RMN (DMSO):

15 10,09 (1 H, s), 9,36 - 9,33 (1 H, m), 8,81 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,53 (1 H, dt,
 J 8,0 2,0 Hz), 8,20 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,75 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,648 - 7,64 (1
 H, m), 7,57 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,35 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,66 - 1,56 (2 H,
 m), 1,42 - 1,29 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,6 Hz)

N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida20 LCMS RT = 5,22 minutos, MH^+ 282,0; 1H RMN (DMSO):

10,11 (1 H, s), 9,41 (1 H, dd, J 2,2 0,7 Hz), 8,87 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,60
 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,29 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,74 -
 7,69 (1 H, m), 7,65 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 2,70 (1 H, t, J 6,8 Hz), 1,20 (6 H,
 d, J 6,8 Hz)

25 **N-(2-(Piridin-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida**LCMS RT = 5,23 minutos, MH^+ 305,7; 1H RMN (DMSO):

10,41 (1 H, s), 9,37 (1 H, dd, J 2,2 0,8 Hz), 8,82 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,55
 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,30 (1 H, t, J 1,3 Hz), 7,97 (1 H, dd, J 1,7 0,8 Hz),
 7,82 - 7,81 (2 H, m), 7,69 - 7,64 (1 H, m), 7,37 (1 H, dd, J 3,5 0,8 Hz), 6,74 (1

H, dd, J 3,5 1,7 Hz)

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

LCMS RT = 5,55 minutos, MH^+ 322,0; 1H RMN (DMSO):

10,44 (1 H, s), 9,37 (1 H, dd, J 2,2 0,8 Hz), 8,82 (1 H, dd, J 4,9 1,7 Hz), 8,56
5 (1 H, dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,28 (1 H, t, J 1,3 Hz), 8,06 (1 H, dd, J 1,7 0,8 Hz),
7,89 (1 H, dd, J 5,0 1,0 Hz), 7,83 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,77 - 7,73 (1 H, m), 7,70
- 7,65 (1 H, m), 7,26 (1 H, dd, J 5,0 1,2 Hz)

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

LCMS RT = 6,82 minutos, MH^+ 314,9; 1H RMN (DMSO):

10,43 (1 H, s), 8,31 - 8,30 (1 H, m), 8,25 - 8,20 (2 H, m), 8,02 - 7,98 (2 H, m),
10 7,79 (2 H, d, J 1,2 Hz), 7,65 - 7,53 (6 H, m)

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

LCMS RT = 6,55 minutos, MH^+ 386,8; 1H RMN (DMSO):

10,57 (1 H, s), 9,14 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,78 (1 H, dd, J 4,8 1,6 Hz), 8,33 (1 H,
15 dt, J 8,0 2,0 Hz), 8,14 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,96 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,70 - 7,52 (3
H, m), 6,82 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,50 - 3,41 (4 H, m), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 6,63 minutos, MH^+ 386,8; 1H RMN (DMSO):

10,69 (1 H, s), 8,87 (2 H, d, J 6,1 Hz), 8,20 (1 H, d, J 1,5 Hz), 8,04 (2 H, d, J
20 9,1 Hz), 7,96 (2 H, d, J 6,0 Hz), 7,77 - 7,69 (2 H, m), 6,89 (2 H, d, J 9,1 Hz),
3,50 - 3,46 (4 H, m), 1,21 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 7,84 minutos, MH^+ 386,1; 1H RMN (DMSO):

10,43 (1 H, s), 8,22 - 8,20 (1 H, m), 8,06 - 8,01 (4 H, m), 7,72 (2 H, d, J 1,2
25 Hz), 7,68 - 7,58 (3 H, m), 6,89 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,51 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,21
(6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 8,60 minutos, MH^+ 419,9; 1H RMN (DMSO): 10,44 (1 H, s),

8,13 (1 H, s), 8,00 - 7,95 (4 H, m), 7,66 - 7,62 (4 H, m), 6,82 (2 H, d, J 9,1

Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 8,28 minutos, MH^+ 400,2; 1H RMN (DMSO): 10,28 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,97 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,03 (2 H, d, J 8,1 Hz), 7,65 (2 H, d, J 1,2 Hz), 7,36 (2 H, d, J 8,1 Hz), 6,82 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 2,40 (3 H, s), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 7,86 minutos, MH^+ 416,2; 1H RMN (DMSO): 10,20 (1 H, s), 8,13 - 8,12 (1 H, m), 8,00 - 7,95 (4 H, m), 7,64 (2 H, d, J 1,3 Hz), 7,07 (2 H, d, J 8,9 Hz), 6,82 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,85 (3 H, s), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 8,69 minutos, MH^+ 416,0; 1H RMN (DMSO): 10,24 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J 1,5 Hz), 7,96 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,68 - 7,49 (4 H, m), 7,19 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,08 (1 H, t, J 7,5 Hz), 6,83 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,92 (3 H, s), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

benzamida

LCMS RT = 8,08 minutos, MH^+ 429,0; 1H RMN (DMSO): 9,98 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,90 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,64 - 7,61 (2 H, m), 6,84 - 6,76 (4 H, m), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 3,01 (6 H, s), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 9,66 minutos, MH^+ 453,9; 1H RMN (DMSO):

10,52 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,12 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,98 - 7,94 (3 H, m), 7,85 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,70 - 7,60 (2 H, m), 6,82 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

benzamida

LCMS RT = 8,87 minutos, MH^+ 454,4; 1H RMN (DMSO):

10,60 (1 H, s), 8,20 - 8,15 (3 H, m), 7,99 - 7,93 (4 H, m), 7,70 - 7,63 (2 H, m), 6,83 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

5 LCMS RT = 10,25 minutos, MH^+ 453,8; 1H RMN (DMSO):

10,63 (1 H, s), 8,21 - 8,19 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, J 1,9 Hz), 8,05 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,97 (1 H, t, J 1,9 Hz), 7,78 - 7,69 (2 H, m), 6,91 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,50 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,23 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

10 LCMS RT = 7,95 minutos, MH^+ 404,1; 1H RMN (DMSO):

10,38 (1 H, s), 8,13 - 8,12 (1 H, m), 8,09 - 8,04 (2 H, m), 7,96 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,68 - 7,61 (2 H, m), 7,39 (2 H, t, J 8,9 Hz), 6,82 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

15 LCMS RT = 9,67 minutos, MH^+ 461,9; 1H RMN (DMSO):

10,42 (1 H, s), 8,18 - 8,17 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,98 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,87 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,78 (2 H, d, J 7,1 Hz), 7,71 - 7,65 (2 H, m), 7,45 - 7,41 (3 H, m), 6,82 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,45 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 7,70 minutos, MH^+ 400,1; 1H RMN (DMSO):

10,29 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,94 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,59 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,45 - 7,23 (6 H, m), 6,81 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,67 (2 H, s), 3,43 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,14 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 8,10 minutos, MH^+ 413,9; 1H RMN (DMSO):

10,03 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,94 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,58 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,40 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 7,36 - 7,17 (5 H, m), 6,82 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 2,94 (2 H, d, J 8,1 Hz), 2,65 (1 H, d, J 8,3 Hz),

1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 6,79 minutos, MH^+ 338,2; 1H RMN (DMSO):

10,11 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,99 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,48 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 6,87 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,49 (4 H, q, J 7,0 Hz), 2,41 (2 H, q, J 7,5 Hz), 1,24 - 1,14 (9 H, m)

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

LCMS RT = 7,24 minutos, MH^+ 352,2; 1H RMN (DMSO):

9,97 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,95 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,58 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,43 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 6,81 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 2,31 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,68 - 1,58 (2 H, m), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 7,84 minutos, MH^+ 366,0; 1H RMN (DMSO):

9,98 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,95 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,58 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,42 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 6,81 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,44 (4 H, q, J 7,0 Hz), 2,33 (2 H, t, J 7,5 Hz), 1,65 - 1,55 (2 H, m), 1,41 - 1,28 (2 H, m), 1,15 (6 H, t, J 7,0 Hz), 0,91 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 7,25 minutos, MH^+ 352,2; 1H RMN (DMSO):

9,99 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,01 (2 H, d, J 9,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,51 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 6,88 (2 H, d, J 9,1 Hz), 3,50 (4 H, q, J 7,0 Hz), 2,70 - 2,64 (1 H, m), 1,24 - 1,17 (12 H, m)

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

LCMS RT = 7,77 minutos, MH^+ 392,1; 1H RMN (DMSO):

10,41 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,12 (1 H, dd, J 3,8 1,0 Hz), 8,04 (2 H, d, J 9,1 Hz), 7,95 (1 H, dd, J 4,9 1,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,66 (1 H, dd, J 8,7 1,9 Hz), 7,34 - 7,30 (1 H, m), 6,90 (2 H, d, J 9,2 Hz), 3,51 (4 H, q, J 7,0 Hz), 1,22 (6 H, t, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 6,36 minutos, MH^+ 350,0; 1H RMN (DMSO):
 10,71 (1 H, s), 8,82 (2 H, d, J 9,0 Hz), 8,32 - 8,30 (1 H, m), 8,22 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,90 (2 H, d, J 6,0 Hz), 7,85 - 7,79 (2 H, m), 7,71 (2 H, d, J 8,6 Hz)

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

LCMS RT = 7,67 minutos, MH^+ 349,0; 1H RMN (DMSO):
 10,46 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,22 (2 H, d, J 8,5 Hz), 8,01 - 7,98 (2 H, m), 7,79 (2 H, d, J 1,1 Hz), 7,71 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,65 - 7,50 (3 H, m)

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

10 LCMS RT = 8,51 minutos, MH^+ 383,2; 1H RMN (DMSO):
 10,52 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,22 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,03 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,82 - 7,77 (2 H, m), 7,71 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,64 (2 H, d, J 8,4 Hz)

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

15 LCMS RT = 8,21 minutos, MH^+ 362,8; 1H RMN (DMSO):
 10,36 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 8,22 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,92 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,78 (2 H, d, J 1,3 Hz), 7,71 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,37 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,41 (3 H, s)

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

20 LCMS RT = 7,62 minutos, MH^+ 378,7; 1H RMN (DMSO):
 10,28 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,22 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,99 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,77 (2 H, s), 7,70 (2 H, d, J 8,3 Hz), 7,08 (2 H, d, J 8,9 Hz), 3,86 (3 H, s)

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

25 LCMS RT = 8,55 minutos, MH^+ 379,0; 1H RMN (DMSO):
 10,29 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J 1,5 Hz), 8,18 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,77 - 7,62 (5 H, m), 7,52 - 7,46 (1 H, m), 7,17 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,05 (1 H, t, J 7,5 Hz), 3,89 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,96 minutos, MH^+ 392,3; 1H RMN (DMSO):
 10,12 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,27 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,96 (2 H, d, J 8,8 Hz),

7,83 - 7,81 (2 H, m), 7,76 (2 H, d, J 8,5 Hz), 6,84 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,07 (6 H, s)

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

LCMS RT = 8,65 minutos, MH^+ 416,7; 1H RMN (DMSO):

5 10,67 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,24 - 8,18 (4 H, m), 7,95 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,84 - 7,77 (2 H, m), 7,71 (2 H, d, J 8,6 Hz)

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

LCMS RT = 10,09 minutos, MH^+ 417,1; 1H RMN (DMSO):

10 10,68 (1 H, s), 8,34 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,28 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,08 (2 H, d, J 1,9 Hz), 7,96 (1 H, t, J 1,9 Hz), 7,89 - 7,78 (2 H, m), 7,76 (2 H, d, J 8,7 Hz)

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

LCMS RT = 7,78 minutos, MH^+ 367,3; 1H RMN (DMSO):

10,58 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,28 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,16 - 8,11 (2 H, m), 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,77 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,52 - 7,42 (2 H, m)

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

LCMS RT = 7,48 minutos, MH^+ 362,8; 1H RMN (DMSO):

10,38 (1 H, s), 8,22 - 8,17 (3 H, m), 7,75 - 7,65 (3 H, m), 7,55 (1 H, dd, J 9,0 2,1 Hz), 7,38 - 7,24 (5 H, m), 3,69 (2 H, s)

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

20 LCMS RT = 7,92 minutos, MH^+ 377,3; 1H RMN (DMSO):

10,12 (1 H, s), 8,19 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,16 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,74 - 7,68 (3 H, m), 7,51 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,33 - 7,17 (5 H, m), 2,95 (2 H, t, J 7,3 Hz), 2,67 (2 H, t, J 7,3 Hz),

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

25 LCMS RT = 7,04 minutos, $MI-r$ 315,1; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,21 - 8,18 (3 H, m), 7,73 - 7,67 (3 H, m), 7,54 (1 H, dd, J 8,8 1,9 Hz), 2,32 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,72 - 1,58 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 7,66 minutos, MH^+ 329,1; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,22 - 8,16 (3 H, m), 7,73 - 7,68 (3 H, m), 7,56 - 7,51 (1 H, m), 2,34 (2 H, t, J 7,5 Hz), 1,66 - 1,56 (2 H, m), 1,42 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,2 Hz)

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

5 LCMS RT = 7,04 minutos, MH^+ 315,1; 1H RMN (DMSO):
10,03 (1 H, s), 8,22 - 8,18 (3 H, m), 7,74 - 7,67 (3 H, m), 7,56 (1 H, dd, J 8,9 2,1 Hz), 2,67 - 2,59 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

10 LCMS RT = 7,01 minutos, MH^+ 338,9; 1H RMN (DMSO):
10,40 (1 H, s), 8,27 (1 H, d, J 1,1 Hz), 8,22 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,78 (2 H, s), 7,70 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,36 (1 H, d, J 3,4 Hz), 6,74 - 6,73 (1 H, m)

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

15 LCMS RT = 7,54 minutos, MH^+ 355,0; 1H RMN (DMSO):
10,42 (1 H, s), 8,25 - 8,21 (3 H, m), 8,06 (1 H, dd, J 3,9 1,2 Hz), 7,89 (1 H, dd, J 5,0 1,0 Hz), 7,80 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,74 - 7,69 (3 H, m), 7,26 (1 H, dd, J 5,0 3,8 Hz)

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

20 LCMS RT = 6,12 minutos, MH^+ 330,1; 1H RMN (DMSO):
10,62 (1 H, s), 9,15 (1 H, dd, J 2,1 0,7 Hz), 8,79 (1 H, dd, J 4,8 1,7 Hz), 8,34 (1 H, dt, J 7,9 1,8 Hz), 8,27 (1 H, d, J 1,6 Hz), 8,11 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,82 - 7,72 (2 H, m), 7,63 - 7,58 (1 H, m), 7,44 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,43 (3 H, s)

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

25 LCMS RT = 6,17 minutos, MH^+ 330,1; 1H RMN (DMSO):
10,68 (1 H, s), 8,82 (2 H, d, J 6,0 Hz), 8,27 (1 H, d, J 1,5 Hz), 8,22 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,90 (2 H, d, J 6,0 Hz), 7,81 - 7,72 (2 H, m), 7,45 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,43 (3 H, s)

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

LCMS RT = 6,34 minutos, MIT^+ 281,0; 1H RMN (DMSO):

10,03 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,69 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,51 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,44 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,42 (3 H, s), 2,36 (2 H, q, J 7,5 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,6 Hz)

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

5 LCMS RT = 6,73 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO):
10,04 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,69 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,51 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,42 (3 H, s), 2,32 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,71 - 1,58 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

10 LCMS RT = 7,20 minutos, MH^+ 309,1; 1H RMN (DMSO):
10,04 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,68 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,51 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,42 (3 H, s), 2,34 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,67 - 1,56 (2 H, m), 1,41 - 1,29 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,4 Hz)

15 **N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida**

LCMS RT = 6,74 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO):
10,00 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,09 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,69 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,53 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,66 - 2,60 (1 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)

20 **N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)furan-2-carboxamida**

LCMS RT = 6,71 minutos, MH^+ 319,0; 1H RMN (DMSO):
10,37 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,10 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,98 - 7,96 (1 H, m), 7,75 (2 H, d, J 1,0 Hz), 7,44 (2 H, d, J 8,0 Hz), 7,36 (1 H, d, J 3,6 Hz), 6,74 - 6,72 (1 H, m), 2,43 (3 H, s)

25 **N-(2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida**

LCMS RT = 7,15 minutos, MH^+ 335,0; 1H RMN (DMSO):
10,40 (1 H, s), 8,21 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,11 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,05 (1 H, dd, J 3,8 1,0 Hz), 7,89 (1 H, d, J 4,9 1,0 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,69 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,44 (2 H, d, J 8,0 Hz), 7,26 (1 H, dd, J 5,0 3,8 Hz), 2,43 (3 H,

s)

N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)nicotinamidaLCMS RT = 6,49 minutos, MH^+ 383,9; 1H RMN (DMSO):

10,70 (1 H, s), 9,20-9,18 (1 H, m), 8,82 (1 H, dd, J 4,6 1,5 Hz), 8,46 (2 H, d, J
 5 8,1 Hz), 8,40 - 8,36 (2 H, m), 8,04 (2 H, d, J 8,0 Hz), 7,92-7,82 (2 H, m),
 7,66-7,61 (1 H, m)

N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)isonicotinamidaLCMS RT = 6,52 minuto; 1H RMN (DMSO): 10,80 (1 H, s),

8,90 (2 H, d, J 6,0 Hz), 8,51 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,44 (1 H, d, J 1,6 Hz), 8,09 (2
 10 H, d, J 8,2 Hz), 8,01 - 7,93 (3 H, m), 7,89 (1 H, dd, J 8,9 1,9 Hz)

N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)acetamidaLCMS RT = 6,30 minutos, MH^+ 320,7; 1H RMN (DMSO):

10,17 (1 H, s), 8,40 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,22 - 8,19 (1 H, m), 7,99 (2 H, d, J 8,5
 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,58 - 7,53 (1 H, m), 2,09 (3 H, s)

15 **N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida**LCMS RT = 6,73 minutos, MH^+ 335,0; 1H RMN (DMSO):

10,09 (1 H, s), 8,40 (2 H, d, J 7,8 Hz), 8,23 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,99 (2 H, d, J
 8,2 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,57 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,37 (2 H, q, J
 7,5 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,5 Hz)

20 **N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)butiramida**LCMS RT = 7,18 minutos, MH^+ 348,9; 1H RMN (DMSO):

10,10 (1 H, s), 8,40 (2 H, d, J 7,8 Hz), 8,23 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,99 (2 H, d, J
 8,2 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,58 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,33 (2 H, t, J 7,3
 Hz), 1,69 - 1,59 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,6 Hz)

25 **N-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)pentanamida**LCMS RT = 7,74 minutos, MH^+ 363,1; 1H RMN (DMSO):

10,10 (1 H, s), 8,40 (2 H, d, J 7,8 Hz), 8,22 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,99 (2 H, d, J
 8,2 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,57 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,36 (2 H, t, J 7,3
 Hz), 1,66 - 1,58 (2 H, m), 1,42 - 1,29 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,6 Hz)

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

LCMS RT = 7,15 minutos, MH^+ 349,1; 1H RMN (DMSO):
 10,09 (1 H, s), 8,43 (2 H, d, J 7,8 Hz), 8,27 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,02 (2 H, d, J
 8,2 Hz), 7,80 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,63 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,72 - 2,63 (1 H,
 5 m), 1,18 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,15 minutos, MH^+ 373,0; 1H RMN (DMSO):
 10,28 (1 H, s), 8,27 (2 H, d, J 8,0 Hz), 8,18 - 8,16 (1 H, m), 7,86 (2 H, d, J 8,2
 Hz), 7,84 - 7,82 (1 H, m), 7,69 - 7,67 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J 3,5 0,8 Hz),
 10 6,59 (1 H, dd, J 3,5 1,7 Hz)

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

LCMS RT = 5,76 minutos, MH^+ 346,0; 1H RMN (DMSO):
 10,66 (1 H, s), 8,81 (2 H, d, J 6,1 Hz), 8,24 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,16 (2 H, d, J
 9,0 Hz), 7,90 (2 H, d, J 6,1 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,72 (1 H, dd, J 8,8
 15 1,9 Hz), 7,18 (2 H, d, J 8,9 Hz), 3,88 (3 H, s)

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

LCMS RT = 5,59 minutos, MH^+ 283,0; 1H RMN (DMSO):
 10,09 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,08 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,67 (1 H, d, J
 8,9 Hz), 7,47 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,16 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,87 (3 H, s),
 20 2,08 (3 H, s)

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

LCMS RT = 5,89 minutos, MH^+ 297,1; 1H RMN (DMSO):
 10,02 (1 H, s), 8,15 - 8,10 (3 H, m), 7,67 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,49 (1 H, dd, J
 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2 H, d, J 8,8 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,36 (2 H, q, J 7,7 Hz),
 25 1,11 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 6,19 minutos, MH^+ 311,1; 1H RMN (DMSO):
 10,02 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, J 9,0 Hz), 8,10 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,66 (1 H, d, J
 8,9 Hz), 7,49 (1 H, dd, J 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,87 (3 H, s),

2,32 (2 H, t, J 7,3 Hz), 1,70 - 1,58 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 6,59 minutos, MH^+ 325,1; 1H RMN (DMSO):

10,02 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, J 9,0 Hz), 8,10 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,66 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,49 (1 H, dd, J 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,87 (3 H, s), 2,34 (2 H, t, J 7,3 Hz), 1,66 - 1,56 (2 H, m), 1,41 - 1,29 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 6,19 minutos, MH^+ 311,1; 1H RMN (DMSO):

9,98 (1 H, s), 8,15 - 8,11 (3 H, m), 7,66 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,51 (1 H, dd, J 8,8 1,8 Hz), 7,16 (2 H, d, J 9,0 Hz), 3,88 (3 H, s), 1,13 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 6,16 minutos, MH^+ 335,1; 1H RMN (DMSO):

10,36 (1 H, s), 8,20 - 8,13 (3 H, m), 7,96 (1 H, dd, J 1,8 0,8 Hz), 7,72 (2 H, d, J 1,2 Hz), 7,36 (1 H, dd, J 3,5 0,8 Hz), 7,17 (2 H, d, J 9,0 Hz), 6,73 (1 H, dd, J 3,5 1,7 Hz), 3,88 (3 H, s)

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

LCMS RT = 6,54 minutos, MH^+ 351,0; 1H RMN (DMSO):

10,38 (1 H, s), 8,19 - 8,14 (3 H, m), 8,05 (1 H, dd, J 3,7 1,0 Hz), 7,88 (1 H, dd, J 4,1 1,0 Hz), 7,74 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,27 - 7,23 (1 H, m), 7,17 (2 H, d, J 8,9 Hz), 3,88 (3 H, s)

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

LCMS RT = 6,67 minutos, MH^+ 295,0;

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

LCMS RT = 6,62 minutos, MH^+ 324,1; 1H RMN (DMSO):

10,06 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,70 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,53 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,49 - 7,37 (3 H, m), 7,00 - 6,96 (1 H, m), 3,00 (6 H, s), 2,32 (2 H, t, J 7,6 Hz), 1,71 - 1,55 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 6,64 minutos, MH^+ 295,0; 1H RMN (DMSO): 10,02 (1 H, s), 8,17 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,03 - 7,98 (2 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,56 - 7,44 (3 H, m), 2,60 - 2,58 (1 H, m), 2,44 (3 H, s), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,88 minutos, MH^+ 349,0; 1H RMN (DMSO): 10,06 (1 H, s), 8,51 - 8,43 (2 H, m), 8,23 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J 7,4 Hz), 7,91 - 7,85 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,62 - 7,57 (1 H, m), 2,63 (1 H, t, J 6,8 Hz), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,59 minutos, MH^+ 324,1; 1H RMN (DMSO): 10,01 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,70 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,55 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,49 - 7,37 (3 H, m), 7,00 - 6,96 (1 H, m), 3,01 (6 H, s), 2,65 - 2,58 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 7,0 Hz)

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

LCMS RT = 6,85 minutos, MH^+ 349,0; 1H RMN (DMSO): 10,08 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J 7,8 Hz), 8,43 (1 H, s), 8,21 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,02 (1 H, d, J 8,0 Hz), 7,88 (1 H, d, J 7,7 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,58 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,33 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,71 - 1,59 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J 7,4 Hz)

20

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

LCMS RT = 6,62 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO): 10,00 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,12 (1 H, dd, J 7,4 1,5 Hz), 7,71 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,57 - 7,40 (4 H, m), 2,75 (3 H, s), 2,65 - 2,59 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

25

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

LCMS RT = 6,42 minutos, MH^+ 315,0; 1H RMN (DMSO): 10,08 (1 H, s), 8,22 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,15 (1 H, dd, J 7,6 1,8 Hz), 7,76 - 7,55 (5 H, m), 2,34 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,71 - 1,59 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 6,41 minutos, MH^+ 315,0; 1H RMN (DMSO):

10,03 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,15 (1 H, dd, J 7,6 1,7 Hz), 7,71 - 7,55 (5 H, m), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

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

LCMS RT = 6,89 minutos, MH^+ 315,0; 1H RMN (DMSO):

10,05 (1 H, s), 8,21 - 8,15 (3 H, m), 7,75 - 7,63 (3 H, m), 7,57 (1 H, d, J 8,8 2,0 Hz), 2,62 - 2,58 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

10 LCMS RT = 6,89 minutos, MH^+ 315,1; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,19 - 8,11 (3 H, m), 7,75 - 7,63 (3 H, m), 7,56 (1 H, d, J 8,8 2,0 Hz), 2,33 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,71 - 1,59 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

Método 3C (Compostos II)

15 Como o método 3A, exceto em vez de diisopropilamina em diclorometano, piridina foi usado tanto como solvente quanto base.

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

LCMS RT = 5,95 minutos, MH^+ 282,0; 1H RMN (DMSO):

10,31 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,48 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,24 - 8,21 (2 H, m), 7,72 - 7,62 (3 H, m), 2,37 (2 H, t, J 7,3 Hz), 1,72 - 1,60 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 6,54 minutos, MH^+ 301,0; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,21 - 8,18 (3 H, m), 7,73 - 7,67 (3 H, m), 7,53 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,36 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 6,94 minutos, MH^+ 309,1; 1H RMN (DMSO):

9,36 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,09 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,69 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,61 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,42 (3 H, s), 1,26 (9 H, s)

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

LCMS RT = 7,28 minutos, MH^+ 329,1; 1H RMN (DMSO): 9,39 (1 H, s), 8,20 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,17 (1 H, d, J 1,7 Hz), 7,74 - 7,62 (4 H, m), 1,26 (9 H, s)

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

LCMS RT = 5,98 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO): 9,97 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,56 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,44 (1 H, dd, J 8,9 2,1 Hz), 7,38 - 7,35 (4 H, m), 7,33 - 7,25 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 2,28 (2 H, t, J 7,3 Hz), 1,69 - 1,53 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 5,96 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO): 9,93 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, J 2,1 Hz), 7,56 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,47 (1 H, dd, J 9,0 2,0 Hz), 7,38 - 7,35 (4 H, m), 7,33 - 7,28 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 2,60 - 2,58 (1 H, m), 1,11 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,54 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO): 10,03 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,03 (1 H, d, J 8,2 Hz), 7,48 - 7,44 (3 H, m), 7,34 (1 H, t, J 8,2 Hz), 2,43 (3 H, s), 1,72 - 1,60 (2 H, m), 1,09 (3 H, t, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 7,51 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN (DMSO): 9,78 (1 H, s), 7,93 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,2 Hz), 7,28 - 7,23 (3 H, m), 7,14 (1 H, t, J 8,4 Hz), 2,22 (3 H, s), 0,94 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

25 LCMS RT = 6,48 minutos, MH^+ 287,1; 1H RMN ($CDCl_3$): 7,82 (1 H, d, J 1,7 Hz), 7,66 - 7,56 (1 H, m), 7,46 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,30 - 7,25 (1 H, m), 3,07 - 2,97 (1 H, m), 2,65 - 2,53 (1 H, m), 2,26 - 2,16 (2 H, m), 1,97 - 1,72 (5 H, m), 1,56 - 1,37 (3 H, m), 1,33 (6 H, t, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,51 minutos, MH^+ 287,2; 1H RMN ($CDCl_3$):

7,69 (1 H, s), 7,45 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,33 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,16 (1 H, s), 2,93 - 2,83 (1 H, m), 2,29 (2 H, t, J 7,6 Hz), 2,11 - 2,06 (2 H, m), 1,83 - 1,57 (6 H, m), 1,43 - 1,18 (4 H, m), 0,95 (3 H, t, J 7,5 Hz)

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

LCMS RT = 7,17 minutos, MH^+ 348,9; 1H RMN (DMSO):

10,11 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,19 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,92 (1 H, d, J 2,1 Hz), 7,75 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,68 (1 H, dd, J 8,5 2,1 Hz), 7,60 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 2,64 (1 H, t, J 6,8 Hz), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,39 minutos, MH^+ 299,0; 1H RMN (DMSO):

10,00 (1 H, s), 8,27 - 8,23 (2 H, m), 8,18 - 8,17 (1 H, m), 7,70 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,55 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 7,46 (2 H, t, J 8,7 Hz), 2,64 - 2,59 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,55 minutos, MH^+ 349,5; 1H RMN (DMSO):

10,03 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,21 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,15 (1 H, d, J 8,4 2,0 Hz), 7,89 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,74 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,58 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 2,67 - 2,60 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 5,95 minutos, MH^+ 316,0; 1H RMN (DMSO):

10,05 (1 H, s), 8,86 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,35 (1 H, d, J 8,5 Hz), 8,25 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,19 (1 H, dd, J 8,5 2,4 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,60 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,65 - 2,61 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

25 **N-(2-(3,5-Diclofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida**

LCMS RT = 7,83 minutos, MH^+ 348,7; 1H RMN (DMSO):

10,05 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,15 (2 H, d, J 2,0 Hz), 7,92 (1 H, t, J 2,0 Hz), 7,75 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,60 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 2,68 - 2,60 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,80 minutos, MH^+ 348,9; 1H RMN (DMSO):
 10,04 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,11 (1 H, dd, J 7,9 1,6 Hz), 7,93 (1 H,
 dd, J 8,1 1,6 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,63 - 7,59 (2 H,m), 2,70 - 2,58 (1
 5 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,22 minutos, MH^+ 309,1; 1H RMN (DMSO):
 9,92 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,57 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,46 (1 H, dd, J
 8,7 2,0 Hz), 7,29 - 7,27 (4 H, m), 7,23 - 7,16 (1 H, m), 3,21 - 3,10 (4 H, m),
 10 1,12 (6 H, d, J 6,7 Hz)

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

LCMS RT = 6,23 minutos, MH^+ 309,1; 1H RMN (DMSO):
 9,93 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,54 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,47 (1 H, dd, J
 8,8 2,1 Hz), 7,36 - 7,32 (4 H, m), 7,30 - 7,24 (1 H, m), 4,51 (1 H, q, J 7,1 Hz),
 15 2,65 - 2,57 (1 H, m), 1,71 (3 H, d, J 7,2 Hz), 1,12 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,10 minutos, MH^+ 349,0; 1H RMN (DMSO):
 10,11 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,25 (1 H, dd, J 2,4 0,5 Hz), 7,83 (2 H,
 d, J 8,7 Hz), 7,80 (1 H, dd, J 8,7 2,5 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 2,74 -
 20 2,64 (1 H, m), 1,20 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,59 minutos, MH^+ 333,0; 1H RMN (DMSO):
 10,05 (1 H, s), 8,30 - 8,20 (2 H, m), 7,77 - 7,73 (2 H, m), 7,59 (1 H, dd, J 8,8
 2,0 Hz), 7,51 - 7,45 (1 H, m), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,29 minutos, MH^+ 333,1; 1H RMN (DMSO):
 10,08 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,80 - 7,71 (2 H, m), 7,64 - 7,60 (2 H,
 m), 7,57 - 7,50 (1 H, m), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 6,65 minutos, MH^+ 333,1; 1H RMN (DMSO):

10,06 (1 H, s), 8,31 - 8,16 (2 H, m), 7,88 (1 H, dt, J 8,4 1,7 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,60 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,47 (1 H, dt, J 8,0 1,0 Hz), 2,66 - 2,60 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

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

LCMS RT = 6,69 minutos, MH^+ 333,1; 1H RMN (DMSO):

10,05 (1 H, s), 8,28 - 8,21 (2 H, m), 7,79 - 7,73 (2 H, m), 7,60 - 7,53 (2 H, m), 2,67 - 2,58 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

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

10 LCMS RT = 6,54 minutos, MH^+ 333,1; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,99 (1 H, dd, J 9,2 3,2 Hz), 7,80 - 7,75 (2 H, m), 7,63 - 7,52 (2 H, m), 2,68 - 2,59 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

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

LCMS RT = 7,52 minutos, MH^+ 341,0; 1H RMN (DMSO):

15 10,08 (1 H, s), 8,20 - 8,16 (3 H, m), 7,73 - 7,66 (3 H, m), 7,55 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,85 - 2,75 (1 H, m), 1,93 - 1,57 (8 H, m)

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

LCMS RT = 8,10 minuto; 1H RMN (DMSO): 9,59 (1 H, s),

8,20 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,71 (2 H, d, J 8,6 Hz),

20 2,84 - 2,73 (1 H, m), 1,16 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 5,38 minutos, MH^+ 289,0; 1H RMN (DMSO):

9,95 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,59 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,48 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 3,95 - 3,88 (2 H, m), 3,47 - 3,43 (3 H, m), 2,64 - 2,55 (1 H, m),

25 2,06 - 1,99 (2 H, m), 1,89 - 1,75 (2 H, m), 1,12 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,99 minutos, MH^+ 348,8; 1H RMN (DMSO):

10,45 (1 H, s), 8,30 (1 H, dd, J 2,0 Hz), 8,15 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,10 (1 H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 7,86 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,71 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,53 (1 H, dd, J

8,9 2,0 Hz), 1,81 - 1,74 (1 H, m), 0,82 - 0,76 (4 H, m)

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

LCMS RT = 6,93 minutos, MH^+ 312,9; 1H RMN (DMSO):

10,53 (1 H, s), 8,27 (1 H, dd, J 1,7 Hz), 8,18 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,74 (1 H, d, J
5 8,7 Hz), 7,68 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,44 (1 H, dd, J 8,7 1,9 Hz), 1,86 - 1,78 (1 H,
m), 0,85 - 0,80 (4 H, m)

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

LCMS RT = 7,05 minutos; 1H RMN (DMSO): 10,21 (1 H, s),

8,34 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,11 (1 H, dd, J 7,9 1,6 Hz), 7,92 (1 H, dd, J 8,1 1,5
10 Hz), 7,81 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,60 (1 H, t, J 8,0 Hz), 7,48 (1 H, dd, J 8,7 1,9
Hz), 2,67 - 2,61 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,04 minuto; 1H RMN (DMSO): 10,05 (1 H, s),

8,32 (2 H, d, J 9,0 Hz), 8,20 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,74 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,63 -
15 7,55 (3 H, m), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 5,23 minutos, MH^+ 273,0; 1H RMN (DMSO):

9,93 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,57 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,46 (1 H, dd, J
8,8 1,8 Hz), 3,42 - 3,39 (1 H, m), 2,61 - 2,57 (1 H, m), 2,15 - 2,04 (2 H, m),
20 1,95 - 1,87 (2 H, m), 1,78 - 1,62 (4 H, m), 1,12 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 5,08 minutos, MH^+ 309,9; 1H RMN (DMSO):

10,31 (1 H, s), 10,11 (1 H, s), 8,13 - 8,08 (3 H, m), 7,82 (2 H, d, J 8,7 Hz),
7,68 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,48 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,11 (3 H, s), 2,08 (3 H,
25 s)

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

LCMS RT = 6,78 minutos, MH^+ 383,0; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,40 (1 H, dd, J 8,1 1,3 Hz), 8,27 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,14 (1 H,
dd, J 7,9 1,3 Hz), 7,82 - 7,77 (2 H, m), 7,62 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 2,66 -

2,61 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,82 minutos, MH^+ 349,1; 1H RMN (DMSO):

10,20 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,31 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,14 (1 H, dd, J
5 8,4 2,0 Hz), 7,88 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,75 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,48 (1 H, dd, J
8,7 1,9 Hz), 2,68 - 2,60 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,45 minutos, MH^+ 303,1; 1H RMN (DMSO):

10,15 (1 H, s), 8,84 (1 H, s), 8,27 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 8,20 - 8,13 (3 H, m),
10 8,06 - 8,03 (1 H, m), 7,76 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,71 - 7,63 (2 H, m), 7,54 (1 H,
dd, J 8,8 2,1 Hz), 2,17 (3 H, s)

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

LCMS RT = 5,52 minutos, MH^+ 338,0; 1H RMN (DMSO):

10,46 (1 H, s), 10,31 (1 H, s), 8,15 - 8,11 (3 H, m), 7,82 (2 H, d, J 8,7 Hz),
15 7,67 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,52 (1 H, dd, J 8,8 1,9 Hz), 2,67 - 2,58 (1 H, m), 2,11
(3 H, s), 1,13 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 7,10 minutos, MH^+ 331,1; 1H RMN (DMSO):

10,04 (1 H, s), 8,84 (1 H, s), 8,28 - 8,12 (4 H, m), 8,07 - 8,03 (1 H, m), 7,76
20 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,77 - 7,62 (2 H, m), 7,58 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 2,64 (1
H, t, J 7,4 Hz), 1,15 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 7,47 minutos, MH^+ 370,8; 1H RMN (DMSO):

10,44 (1 H, s), 8,86 (1 H, s), 8,30 - 8,14 (4 H, m), 8,08 - 8,04 (2 H, m), 7,89
25 (1 H, dd, J 5,0 1,0 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,76 - 7,64 (3 H, m), 7,28 -
7,25 (1 H, m)

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

LCMS RT = 7,25 minutos, MH^+ 331,2; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H,s), 9,42 (1 H, dd, J 8,2 0,7 Hz), 8,45 (1 H, dd, J 7,4 1,2 Hz), 8,29

(1 H, d, J 1,9 Hz), 8,26 - 8,21 (1 H, m), 8,13 - 8,09 (1 H, m), 7,81 - 7,66 (4 H, m), 7,61 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 2,70 - 2,61 (1 H, m), 1,16 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,56 minutos, MH^+ 357,3; 1H RMN (DMSO):

5 10,03 (1 H, s), 8,28 (2 H, d, J 8,5 Hz), 8,20 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,94 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,82 - 7,78 (2 H, m), 7,74 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,58 - 7,41 (4 H, m), 2,68 - 2,59 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,02 minutos, MH^+ 361,2; 1H RMN (DMSO):

10 10,03 (1 H, s), 8,75 (1 H, d, J 0,8 Hz), 8,21 (2 H, dd, J 8,9 1,6 Hz), 8,10 (1 H, d, J 9,0 Hz), 8,02 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,73 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,56 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,46 (1 H, d, J 2,3 Hz), 7,29 (1 H, dd, J 8,8 2,5 Hz), 3,93 (3 H, s), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

15 LCMS RT = 8,13 minutos, MH^+ 411,1; 1H RMN (DMSO):

10,06 (1 H, s), 8,86 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,31 (1 H, d, J 8,7 1,7 Hz), 8,23 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,18 (1 H, d, J 8,9 Hz), 8,13 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,80 - 7,74 (2 H, m), 7,58 (1 H, dd, J 8,9 2,2 Hz), 2,68 - 2,59 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,24 minutos, MH^+ 332,2; 1H RMN (DMSO):

10,08 (1 H, s), 9,62 (1 H, d, J 2,1 Hz), 9,22 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,29 - 8,24 (2 H, m), 8,15 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,95 - 7,90 (1 H, m), 7,80 - 7,73 (2 H, m), 7,61 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 2,69 - 2,60 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 6,28 minutos, MH^+ 332,2; 1H RMN (DMSO):

10,09 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, J 8,4 Hz), 8,45 (1 H, d, J 8,5 Hz), 8,32 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,22 (1 H, d, J 8,7 Hz), 8,13 (1 H, dd, J 8,5 0,9 Hz), 7,94 - 7,84 (2 H, m), 7,78 - 7,73 (1 H, m), 7,63 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 2,69 - 2,60 (1 H, m),

1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 8,87 minutos, MH^+ 363,3; 1H RMN (DMSO):

10,00 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,11 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,69 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,53 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 7,47 (2 H, d, J 8,3 Hz), 2,67 - 2,58 (2 H, m), 1,84 - 1,71 (5 H, m), 1,52 - 1,23 (5 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

1H RMN (DMSO): 9,56 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 7,94 (1 H, s),

7,77 (1 H, dd, J 8,1 1,7 Hz), 7,64 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,16 (1 H, d, J 8,2 Hz), 6,19 (2 H, s), 2,83 - 2,72 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 5,75 minutos, MH^+ 271,1; 1H RMN (DMSO):

9,95 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,01 (1 H, dd, J 1,7 0,7 Hz), 7,62 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,47 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,39 (1 H, dd, J 3,5 0,7 Hz), 6,75 (1 H, dd, J 3,5 1,8 Hz), 2,60 - 2,50 (1 H, m), 1,07 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,49 minutos, MH^+ 331,1; 1H RMN (DMSO):

10,22 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, J 8,1 Hz), 8,22 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,13 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,98 (2 H, s), 7,89 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,77 - 7,70 (1 H, m), 7,65 - 7,59 (1 H, m), 2,69 - 2,60 (1 H, m), 1,14 (6 H, d, J 6,7 Hz)

N-(4-(Benzo[d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida

LCMS RT = 6,48 minutos, MH^+ 281,1; 1H RMN (DMSO):

10,23 (1 H, s), 8,14 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,86 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,79 - 7,75 (2 H, m), 7,42 - 7,38 (2 H, m), 2,70 - 2,60 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)

25 Método 3D (Compostos II)

Como o método 3A, exceto em vez de diisopropiletilamina em diclorometano, piridina em diclorometano foi usado.

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

LCMS RT = 6,10 minutos, MH^+ 299,0; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,25 - 8,19 (2 H, m), 7,75 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,72 - 7,66 (1 H, m), 7,58 - 7,42 (3 H, m), 2,33 (2 H, t, J 7,5 Hz), 1,71 - 1,59 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

5 LCMS RT = 6,09 minutos, MH^+ 299,0; 1H RMN (DMSO):
10,09 (1 H, s), 8,31 - 8,25 (2 H, m), 7,81 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,78 - 7,72 (1 H, m), 7,64 (1 H, d, J 8,7 1,8 Hz), 7,58 - 7,48 (2 H, m), 2,74 - 2,65 (1 H, m), 1,20 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

10 LCMS RT = 6,39 minutos, MH^+ 299,0; 1H RMN (DMSO):
10,12 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,12 - 8,08 (1 H, m), 8,02 - 7,97 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,75 - 7,70 (1 H, m), 7,63 - 7,53 (2 H, m), 2,38 (2 H, t, J 7,4 Hz), 1,77 - 1,64 (2 H, m), 1,00 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

15 LCMS RT = 6,37 minutos, MH^+ 299,0; 1H RMN (DMSO):
10,08 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,12 - 8,08 (1 H, m), 8,02 - 7,97 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,75 - 7,69 (1 H, m), 7,63 (1 H, dd, J 8,8 1,9 Hz), 7,59 - 7,52 (1 H, m), 2,73 - 2,66 (1 H, m), 1,19 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

20 LCMS RT = 6,14 minutos, MH^+ 324,9; 1H RMN (DMSO):
10,04 (1 H, s), 8,18 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,82 (1 H, dd, J 8,2 1,8 Hz), 7,73 - 7,69 (2 H, m), 7,58 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 7,20 (1 H, d, J 8,2 Hz), 6,24 (2 H, s), 2,72 - 2,65 (1 H, m), 1,19 (6 H, d, J 6,9 Hz)

2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il carbamato de etila

25 LCMS RT = 7,14 minutos, MH^+ 317,1; 1H RMN (DMSO):
9,80 (1 H, s), 8,18 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,96 (1 H, d, J 1,7 Hz), 7,71 - 7,67 (3 H, m), 7,45 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 4,16 (2 H, q, J 7,2 Hz), 1,27 (3 H, t, J 7,1 Hz)

Método 3E (Compostos II)

Como o método 3C, exceto um floco de DMAP é adicionado à

reação.

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

LCMS RT = 7,07 minutos, MH^+ 314,9; 1H RMN (DMSO):

10,15 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,18 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,73 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,68 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,49 (1 H, dd, J 8,7 1,9 Hz), 2,64 (1 H, t, J 6,8 Hz), 1,14 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,07 minutos, MH^+ 314,9; 1H RMN (DMSO):

10,20 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,18 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,73 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,68 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,43 (1 H, dd, J 8,7 1,9 Hz), 2,34 (2 H, t, J 7,3 Hz), 1,71 - 1,59 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 6,69 minutos, MH^+ 313,1; 1H RMN (DMSO):

10,39 (1 H, s), 8,20 - 8,15 (3 H, m), 7,74 - 7,68 (3 H, m), 7,54 (1 H, d, J 8,9 2,1 Hz), 1,84 - 1,76 (1 H, m), 0,81 - 0,78 (4 H, m)

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

LCMS RT = 7,07 minutos, MH^+ 327,0; 1H RMN (DMSO):

9,91 (1 H, s), 8,21 - 8,17 (3 H, m), 7,73 - 7,67 (3 H, m), 7,55 (1 H, d, J 8,9 2,1 Hz), 2,33 - 1,81 (7 H, m)

20 Método 3F (Compostos II)

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

Para ácido 4,4,4-trifluorobutanóico (128 mg, 0,90 mmol) em dimetilformamida seco (5 ml) foi adicionado HATU (397 mg, 1,05 mmol) e diisopropiletilamina (496 μ L, 2,85 mmol).

25 A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. 2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-amina (200 mg, 0,95 mmol) foi então adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada uma vez com Na_2CO_3 aquoso saturado, seguida por uma outra lavagem com

salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 40:60 v/v para produzir 26,7 mg (8%) do composto do título (LCMS RT = 6,77 minutos, MH^+ 348,9)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

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

LCMS RT = 6,03 minutos, MH^+ 311,0; ^1H RMN (DMSO): 10,13 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,4 Hz), 7,70 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,52 (1 H, dd, J 8,9 2,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,3 Hz), 3,65 (2 H, t, J 6,2 Hz), 3,26 (3 H, s), 2,61 - 2,56 (2 H, m), 2,42 (3 H, s)

Terc-butil-3-oxo-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-ilamino)carbamato de propila

LCMS RT = 6,22 minutos, MH^+ 382,0; ^1H RMN (CDCl_3): 8,19 - 8,14 (2 H, m), 7,89 (2 H, s), 7,50 - 7,42 (5 H, m), 5,15 - 5,05 (1 H, br), 3,49 - 3,43 (2 H, m), 2,59 (2 H, t, J 7,6 Hz), 1,38 (9 H, s)

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

LCMS RT = 14,01 minutos, MH^+ 335,0; ^1H RMN (DMSO): 10,48 (1 H, s), 8,11 - 8,08 (3 H, m), 7,75 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,49 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 7,44 (2 H, d, J 8,0 Hz), 3,55 (2 H, q, J 10,9 Hz)

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

LCMS RT = 6,32 minutos, MH^+ 331,1; ^1H RMN (DMSO): 10,17 (1 H, s), 8,22 - 8,17 (3 H, m), 7,74 - 7,68 (3 H, m), 7,54 (1 H, dd, J 8,9 2,1 Hz), 3,65 (2 H, t, J 6,1 Hz), 3,26 (3 H, s), 2,59 (2 H, t, J 6,1 Hz)

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

LCMS RT = 6,72 minutos, MH^+ 354,7; 1H RMN (DMSO):

10,52 (1 H, s), 8,21 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,14 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,78 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,70 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,52 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 3,56 (2 H, q, J 11,1 Hz)

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

LCMS RT = 7,41 minutos, MH^+ 388,8; 1H RMN (DMSO):

10,54 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,17 - 8,14 (2 H, m), 7,90 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,80 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,54 (1 H, dd, J 8,9 2,1 Hz), 3,56 (2 H, q, J 11,1 Hz)

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

LCMS RT = 6,76 minutos, MH^+ 388,9; 1H RMN (DMSO):

10,55 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,12 (1 H, dd, J 7,9 1,6 Hz), 7,94 (1 H, dd, J 8,1 1,6 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,64 - 7,55 (2 H, m), 3,58 (2 H, q, J 11,1 Hz)

15 Os compostos abaixo foram obtidos pelo Método 3F, usando o Boc-aminoácido apropriado. A ligação foi seguida pela desproteção do grupo Boc usando 4M de HCl em dioxano por 20 minutos em temperatura ambiente.

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

LCMS RT = 4,54 minutos, MH^+ 342,0; 1H RMN (DMSO):

20 10,15 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,19 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,74 - 7,63 (4 H, m), 3,75 - 3,69 (1 H, m), 2,91 (2 H, t, J 6,5 Hz), 2,12 - 2,00 (1 H, m), 1,90 - 1,60 (3 H, m)

(S)-N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-(metilamino)propanamida

LCMS RT = 4,46 minutos, MH^+ 330,1; 1H RMN (DMSO):

25 8,20 - 8,10 (3 H, m), 7,67 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,58 - 7,47 (2 H, m), 3,00 (1 H, q, J 6,8 Hz), 2,24 (3 H, s), 1,16 (3 H, d, J 6,8 Hz)

O composto abaixo foi obtido pelo Método 3F, usando o Fmoc-aminoácido apropriado. A ligação foi seguida pela desproteção do grupo Fmoc usando piperidina/DMF 20:80 v/v.

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

LCMS RT = 4,46 minutos, MH^+ 316,1; 1H RMN ($CDCl_3$): 9,56 (1 H, s), 8,11 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,98 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,55 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 7,46 - 7,41 (3 H, m), 3,60 (1 H, q, J 7,0 Hz), 1,41 (3 H, d, J 7,0 Hz)

Método 3G (Compostos II)

Como o método 3C, exceto em vez do cloreto do ácido, o anidrido correspondente foi usado.

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

LCMS RT = 6,93 minutos, MH^+ 321,0; 1H RMN (DMSO): 11,46 (1 H, br), 8,22 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,15 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,85 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,73 - 7,68 (3 H, m)

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

LCMS RT = 7,12 minutos, MH^+ 340,8; 1H RMN (DMSO): 11,43 (1 H, br), 8,12 - 8,09 (3 H, m), 7,82 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,9 2,1 Hz), 7,45 (2 H, d, J 8,0 Hz)

Método 3H (Compostos II)**3-Morfolino-N-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)propanamida**

Para 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (75 mg, 0,36 mmol) e 3-morfolinopropanoato de metila (63 μ L, 0,39 mmol) em tolueno (2,5 ml) foi adicionado a 2M de solução de trimetilalumínio em tolueno (0,22 ml, 0,43 mmol). A solução resultante foi aquecida duas vezes por 5 minutos a 160°C no microondas. Após esfriar, a solução de bicarbonato de sódio foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi então lavada com salmoura e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$. Após evaporação, as impurezas foram removidas pela filtração através de um tampão de sílica eluindo-se com acetato de etila/hexanos 50:50 v/v e o produto desejado foi obtido pela eluição com metanol para produzir 17,5 mg (14%) do composto do título (LCMS RT =

5,54 minutos, MH^+ 352,0)

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

5 Método 4 (Compostos III)

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

Para uma solução de 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (100 mg, 0,48 mmol) em diclorometano (2 ml) em temperatura ambiente foi adicionado piridina (83 μ L, 0,95 mmol) seguido pelo cloreto de propano-1-sulfonila (61 μ L, 0,52 mmol). A solução resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O diclorometano foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com solução de sulfato de cobre aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O sólido insolúvel resultante foi lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado para produzir 37,2 mg (25%) do composto do título (LCMS RT = 6,25 minutos, MH^+ 317,0)

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

Os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral, e purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila:hexanos 30:70 v/v.

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

LCMS RT = 6,16 minutos, MH^+ 317,0; 1H RMN (DMSO): 9,89 (1 H, br), 8,21 - 8,18 (2 H, m), 7,76 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,69 - 7,59 (4 H, m), 7,30 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 1,26 (6 H, d, J 6,9 Hz)

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

LCMS RT = 6,43 minutos, MH^+ 350,8; 1H RMN (DMSO): 10,40 (1 H, br), 8,15 (2 H, dd, J 7,2 1,6 Hz), 7,77 - 7,74 (2 H, m), 7,68 - 7,51

(7 H, m), 7,46 (1 H, d, J 2,1 Hz), 7,12 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz)

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

LCMS RT = 6,53 minutos, MH^+ 331,0; 1H RMN (DMSO):

9,85 (1 H, br), 8,80 (2 H, d, J 7,8 Hz), 7,74 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,60 (1 H, d, J
5 2,0 Hz), 7,44 (2 H, d, J 8,1 Hz), 7,26 (1 H, dd, J 8,7 2,2 Hz), 3,09 - 3,04 (2 H,
m), 2,42 (3 H, s), 1,74 - 1,64 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,6 Hz)

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

LCMS RT = 6,58 minutos, MH^+ 330,9; 1H RMN (DMSO):

9,85 (1 H, br), 8,08 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,72 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,62 (1 H, d, J
10 1,8 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,28 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 2,60 - 2,57 (1 H,
m), 2,42 (3 H, s), 1,26 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,81 minutos, MH^+ 350,9; 1H RMN (DMSO):

9,73 (1 H, br), 8,20 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,77 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,71 (2 H, d, J
15 8,7 Hz), 7,63 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,29 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 3,10 - 3,05 (2 H,
m), 1,77 - 1,65 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,6 Hz)

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

LCMS RT = 6,68 minutos, MH^+ 351,0; 1H RMN (DMSO):

9,88 (1 H, br), 8,19 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,70 (2 H, d, J
20 8,7 Hz), 7,65 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,32 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 3,24 (1 H, t, J 6,7
Hz), 1,26 (6 H, d, J 6,7 Hz)

Método 5 (Compostos IV)

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

25 Para 2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina (500 mg, 2,32 mmol)
em 1,2-dicloroetano (20 ml) em temperatura ambiente foi adicionado ácido
acético (142 μ L, 2,32mmol) e isonicotinaldeído (222,5 μ L, 2,29 mmol) e a
mistura foi agitada por 1 hora. Triacetoxiboroidreto de sódio (707 mg,
3,35mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada em temperatura
ambiente por 24 horas. A mistura foi então diluída com diclorometano e a

camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila: hexanos 20:80 produzindo 328 mg (47%) do composto do
 5 título (LCMS RT = 6,27 minutos, MH^+ 316,1)

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

10 Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

N-Benzil-2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 7,90 minutos, MH^+ 301,0; ^1H RMN (DMSO): 9,14 - 8,10 (2 H, m), 7,61 - 7,56 (3 H, m), 7,48 - 7,21 (6 H, m), 6,79 - 6,75 (2 H, m), 6,39 (1 H, t, J 6,0 Hz), 4,32 (2 H, d, J 6,1 Hz)

15 **N-Butil-2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina**

LCMS RT = 8,25 minutos, MH^+ 267,0; ^1H RMN (DMSO): 8,16 - 8,12 (2 H, m), 7,61 - 7,58 (3 H, m), 7,47 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,81 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,72 (1 H, dd, J 8,8 2,3 Hz), 6,64 (1 H, t, J 5,5 Hz), 3,08 - 3,00 (2 H, m), 1,64 - 1,51 (2 H, m), 1,49 - 1,35 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,2 Hz)

20 **N-Isobutil-2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina**

LCMS RT = 8,26 minutos, MH^+ 267,0; ^1H RMN (DMSO): 8,15 - 8,12 (2 H, m), 7,62 - 7,51 (3 H, m), 7,46 (1 H, d, J 8,8 Hz), 6,81 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,74 (1 H, dd, J 8,8 2,3 Hz), 5,73 (1 H, t, J 5,6 Hz), 2,87 (2 H, t, J 6,1 Hz), 1,95 - 1,82 (1 H, m), 0,97 (6 H, d, J 6,6 Hz)

25 **N-Butil-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina**

LCMS RT = 9,58 minutos, MH^+ 301,1; ^1H RMN (DMSO): 8,14 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,66 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,47 (1 H, d, J 8,7 Hz), 6,81 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,73 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 6,67 (1 H, t, J 5,7 Hz), 3,07 - 3,00 (2 H, m), 1,62 - 1,53 (2 H, m), 1,48 - 1,36 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,2 Hz)

2-(4-Clorofenil)-N-isobutilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 8,85 minutos, MH^+ 301,0; 1H RMN (DMSO):
 8,14 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,66 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,47 (1 H, d, J 8,8 Hz), 6,80 (1
 H, d, J 2,0 Hz), 6,75 (1 H, dd, J 8,8 2,2 Hz), 5,75 (1 H, t, J 5,7 Hz), 2,87 (2 H,
 5 d, J 6,2 Hz), 1,93 - 1,82 (1 H, m), 0,97 (6 H, d, J 6,7 Hz)

N-Benzil-2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 8,39 minutos, MH^+ 335,0; 1H RMN (DMSO):
 8,11 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,65 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,47 (1 H, d, J 9,4 Hz), 7,42 -
 7,21 (5 H, m), 6,81 - 6,78 (2 H, m), 6,42 (1 H, t, J 5,8 Hz), 4,32 (2 H, d, J 6,8
 10 Hz)

N-Butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 8,44 minutos, MH^+ 281,0; 1H RMN (DMSO):
 8,02 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,46 - 7,38 (3 H, m), 6,79 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,69 (1
 H, dd, J 8,8 2,4 Hz), 5,62 (1 H, t, J 5,7 Hz), 3,06 - 3,00 (2 H, m), 2,40 (3 H, s),
 15 1,62 - 1,53 (2 H, m), 1,48 - 1,36 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,2 Hz)

N-Isobutil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 8,48 minutos, MH^+ 281,0; 1H RMN (DMSO):
 8,03 (2 H, d, J 8,1 Hz), 7,45 - 7,38 (3 H, m), 6,79 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,71 (1
 H, dd, J 8,8 2,3 Hz), 5,70 (1 H, t, J 5,7 Hz), 2,86 (2 H, t, J 6,3 Hz), 2,40 (3 H,
 20 s), 1,95 - 1,81 (1 H, m), 0,97 (6 H, d, J 6,7 Hz)

N-Benzil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 7,95 minutos, MH^+ 315,1; 1H RMN (DMSO):
 8,00 (2 H, d, J 8,1 Hz), 7,46 - 7,21 (8 H, m), 6,77 - 6,73 (2 H, m), 6,37 (1 H, t,
 J 6,4 Hz), 4,32 (2 H, d, J 6,0 Hz), 2,40 (3 H, s)

25 2-(4-Clorofenil)-N,N-diisobutilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 17,03 minutos, MH^+ 357,1; 1H RMN (DMSO):
 8,26 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,80 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,67 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,09 (1
 H, d, J 2,3 Hz), 6,96 (1 H, dd, J 9,1 2,4 Hz), 3,32 (4 H, d, J 7,2 Hz), 2,20 -
 2,10 (2 H, m), 1,02 (12 H, d, J 6,6 Hz)

Método 6 (Composto V)**1-fenil-3-(2-fenilbenzo[d]oxazol-5-il)uréia**

Para 2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina (75 mg, 0,36 mmol) em diclorometano (2 ml) em temperatura ambiente foi adicionado isocianato de fenila (43 µL, 0,39 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com diclorometano para produzir 99,9 mg (85%) do composto do título (LCMS RT = 6,45 minutos, MH⁺ 330,1)

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

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

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

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

Método 7 (Compostos VI)**20 N-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)-N-metilpropionamida**

Para hidreto de sódio (15 mg, 0,37 mmol) sob nitrogênio a 0°C foi levemente adicionado uma solução de N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)propionamida (100 mg, 0,33 mmol) em dimetilformamida (10 ml). Após 10 minutos a 0°C, iodeto de metila (56 µL, 0,37 mmol) foi adicionado, e a solução foi deixada aquecer até temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi então diluída com acetato de etila, e então lavada três vezes com água. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 50:50 v/v para produzir 36,4 mg

(35%) do composto do título (LCMS RT = 7,00 minutos, MH^+ 315,0)

1H RMN ($CDCl_3$): 8,13 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,55 - 7,52 (2 H, m), 7,46 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,13 (1 H, dd, J 8,3 2,0 Hz), 3,26 (3 H, s), 2,04 (2 H, q, J 7,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J 7,6 Hz)

5 Método 7 (Compostos VIb)

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

LCMS RT = 7,44 minutos, MH^+ 329,1; 1H RMN (DMSO): 8,22 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,91 - 7,87 (2 H, m), 7,72 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,43 (1 H, d, J 8,3 Hz), 3,20 (3 H, s), 2,46 - 2,42 (1 H, m), 0,93 (6 H, d, J 6,6 Hz)

10 2-(4-Clorofenil)-N-isobutil-N-metilbenzo[d]oxazol-5-amina

LCMS RT = 10,59 minutos, MH^+ 315,1; 1H RMN (DMSO): 8,15 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,67 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,56 (1 H, d, J 9,0 Hz), 6,96 (1 H, d, J 2,5 Hz), 6,84 (1 H, dd, J 9,1 2,5 Hz), 3,17 (2 H, d, J 7,3 Hz), 2,97 (3 H, s), 2,13 - 1,97 (1 H, m), 0,90 (6 H, d, J 6,7 Hz)

15 Método 8 (Compostos VII)

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

Para N-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)isobutiramida (50 mg, 0,16 mmol) em tolueno (2 ml) a 110°C foi adicionado reagente de Lawesson (35 mg, 0,09 mmol). A solução resultante foi aquecida a 110°C por

20 7 horas. Após esfriar, a solução foi diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O sólido resultante foi

25 (LCMS RT = 7,36 minutos, MIT^+ 331,2)

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

Método 9 (Composto VIII)

Sal do ácido tetrafluorobórico de 2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-diazônio

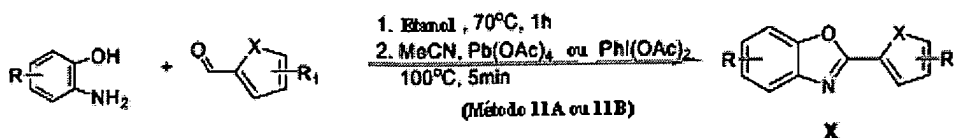
Para uma solução de 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-amina (500 mg, 2,04 mmol) em água (3 ml) e ácido tetrafluorobórico (50% em água, 2 ml) a 0°C foi adicionado uma solução de nitrito de sódio (140 mg, 2,04 mmol) em água (2 ml), às gotas durante 5 minutos. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 15 minutos, e então em temperatura ambiente por 1 hora. O sólido foi então filtrado, lavado com solução de ácido tetrafluorobórico aquoso diluído e metanol para produzir 370 mg (53%) do composto do título, que foi usado diretamente sem caracterização.

Método 10 (Composto IX)

S-2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il etanotioato

Para uma solução agitada de tioacetato de potássio (130 mg, 1,13 mmol) em DMSO (2,8 ml) em temperatura ambiente foi adicionado às gotas de uma solução de sal do ácido tetrafluorobórico 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-diazônio (370 mg, 1,08 mmol) em DMSO (1,4 ml). Após 15 minutos, a mistura foi aquecido a 70°C por 1 hora. Após esfriar, a mistura foi diluída com água, e então extraída diversas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavados com salmoura, secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (acetato de etila/hexanos 5:95 v/v por acetato de etila/hexanos 15:85 v/v) e triturado com éter dietílico/hexanos para produzir 11,3 mg (3%) do composto do título (LCMS RT = 7,89 minutos, MH^+ 304,2)

^1H RMN (CDCl_3): 8,24 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,88 (1 H, dd, J 1,7 0,4 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,7 0,4 Hz), 7,57 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,46 (1 H, dd, J 8,4 1,7 Hz), 2,51 (3 H, s)



Método 11A (Composto X)**5-(etilsulfonil)-2-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d]oxazol**

Para uma solução agitada de 2-amino-4-(etilsulfonil)fenol (452,7 mg, 2,25 mmol) em etanol (17 ml) foi adicionado 5-metil-2-tiofenocarboxaldeído (244 L, 2,25 mmol). A mistura foi aquecida a 70°C por 70 minutos. Após esfriar, uma quantidade pequena do precipitado foi formado. Após filtração e evaporação do filtrado, o produto resultante foi dissolvido em acetonitrila (9,8 ml) e tetraacetato de chumbo (887 mg, 2 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida a 100°C por 5 minutos. Após esfriar, a mistura de reação foi filtrada, e o filtrado evaporado à vácuo. A mistura resultante foi purificada pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 20:80 v/v, e então purificada pela fase reversa HPLC para produzir 2,2 mg (0,3%) do produto do título (LCMS RT = 6,41 minutos, MH^+ 308,1)

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

Método 11B (Compostos X)

Como pelo Método 11A, mas diacetato de iodosobenzeno foi usado em vez de tetraacetato de chumbo.

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

LCMS RT = 6,08 minutos, MH^+ 294,1; 1H RMN (DMSO): 8,26 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,08 - 8,04 (3 H, m), 7,93 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,36 (1 H, dd, J 4,9 3,8 Hz), 3,38 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,13 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

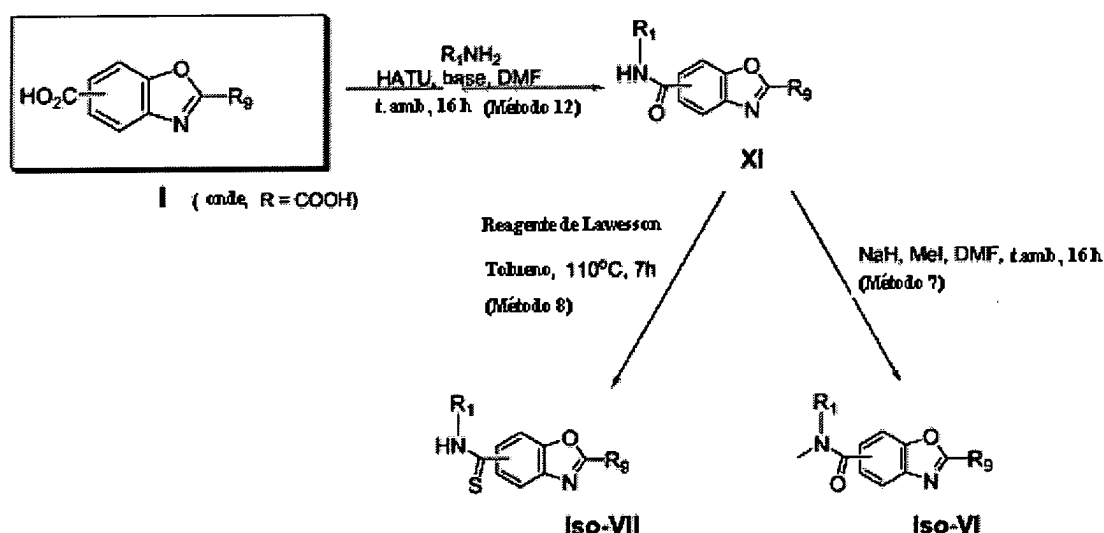
LCMS RT = 6,45 minutos, MH^+ 308,1; 1H RMN (DMSO): 8,02 (1 H, d, J 1,8 0,5 Hz), 7,81 (1 H, dd, J 8,5 0,5 Hz), 7,69 - 7,66 (2 H, m), 6,98 (1 H, dd, J 5,0 0,4 Hz), 3,15 (2 H, q, J 7,3 Hz), 2,47 (3 H, s), 0,88 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 5,53 minutos, MH^+ 292,1; 1H RMN (DMSO): 8,00 (1 H, d, J 1,8 0,6 Hz), 7,81 (1 H, d, J 6,6 Hz), 7,69 (1 H, dd, J 8,6 1,9 Hz), 7,26 (1 H, d, J 3,7 Hz), 6,31 - 6,27 (1 H, m), 3,18 - 3,14 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 0,90 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 6,40 minutos, MH^+ 616,9; 1H RMN (DMSO): 8,24 (1 H, d, J 1,8 0,5 Hz), 8,03 (1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 7,94 - 7,89 (2 H, m), 7,65 (1 H, t, J 1,2 Hz), 3,42 - 3,36 (2 H, m), 2,32 (3 H, d, J 0,6 Hz), 1,12 (3 H, t, J 7,5 Hz)



Método 12 (Compostos XI)

N-Butil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

Para ácido 2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) em dimetilformamida seco (10 ml) foi adicionado HATU (165 mg, 0,44 mmol) e diisopropiletilamina (206 μ L, 1,18 mmol). A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Butan-1-amina (43 μ L, 0,44 mmol) foi então adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada três vezes com água. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato

de etila/hexanos 40:60 v/v para produzir 26 mg (11%) do composto do título (LCMS RT = 6,81 minutos, MH^+ 309,1)

1H RMN ($CDCl_3$): 8,22 - 8,15 (3 H, m), 7,89 (1 H, dd, J 8,1 1,1 Hz), 7,67 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,40 (2 H, d, J 7,5 Hz), 6,17 (1 H, br), 3,59 - 3,52 (2 H, m),
5 2,51 (3 H, s), 1,72 - 1,64 (2 H, m), 1,54 - 1,46 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, J 7,3 Hz)

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

N-propil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

LCMS RT = 6,42 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN ($CDCl_3$):
10 8,08 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,04 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,77 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz),
7,54 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,28 (2 H, d, J 7,9 Hz), 6,07 (1 H, br), 3,44 - 3,37 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 1,65 - 1,55 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J 7,5 Hz)

N-Isopropil-2-p-tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

LCMS RT = 6,38 minutos, MH^+ 295,1; 1H RMN ($CDCl_3$):
15 8,20 (2 H, d, J 8,2 Hz), 8,15 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,87 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz),
7,65 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,40 (2 H, d, J 8,0 Hz), 6,00 (1 H, br), 4,43 - 4,31 (1 H, m), 2,51 (3 H, s), 1,35 (6 H, d, J 6,6 Hz)

2-p-Tolilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

LCMS RT = 5,61 minutos, MH^+ 253,0; 1H RMN (DMSO):
20 8,30 (1 H, d, J 1,2 Hz), 8,12 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,98 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz),
7,81 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,45 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,44 (3 H, s)

2-(4-Clorofenil)-N-isopropilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

LCMS RT = 6,68 minutos, MH^+ 315,5; 1H RMN (DMSO):
25 8,36 - 8,31 (2 H, m), 8,23 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,98 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 7,87
(1 H, d, J 8,5 Hz), 7,72 (2 H, d, J 8,7 Hz), 4,19 - 4,08 (1 H, m), 1,21 (6 H, d, J 6,6 Hz)

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

LCMS RT = 5,81 minutos, MH^+ 273,2; 1H RMN (DMSO):
8,11 (1 H, s), 8,01 (2 H, d, J 8,3 Hz), 7,89 (1 H, br), 7,78 (1 H, d, J 8,6 Hz),

7,64 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,49 (2 H, d, J 8,3 Hz), 7,25 (1 H, br)

Método 8 (Compostos iso-VI)

2-(4-Clorofenil)-N-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

LCMS RT = 6,09 minutos, MH^+ 286,9; 1H RMN (DMSO):

5 8,57 (1 H, br), 8,28 (1 H, d, J 1,2 Hz), 8,23 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,96 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 7,87 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,72 (2 H, d, J 8,6 Hz), 2,83 (3 H, d, J 4,5 Hz)

2-(4-Clorofenil)-N-isopropil-N-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida

LCMS RT = 6,90 minutos, MH^+ 329,0; 1H RMN (DMSO):

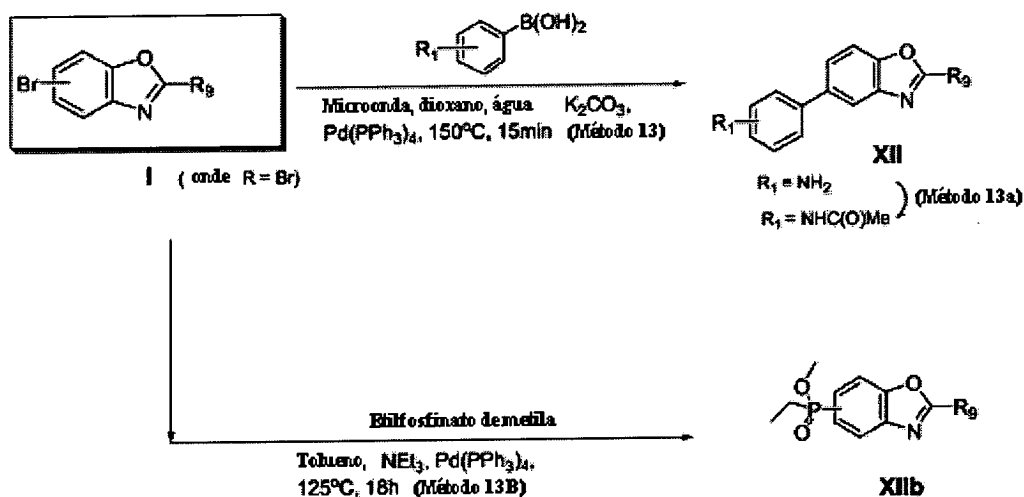
10 8,23 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,88 - 7,81 (2 H, m), 7,72 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,44 (1 H, d, J 8,2 Hz), 2,88 - 2,78 (3 H, m), 1,18 - 1,12 (6 H, m)

Método 7 (Compostos iso-VII)

2-(4-Clorofenil)-N-isopropilbenzo[d]oxazol-5-carbotioamida

LCMS RT = 7,37 minutos, MH^+ 331,0; 1H RMN (DMSO):

15 10,18 (1 H, d, J 7,3 Hz), 8,23 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,11 (1 H, dd, J 1,7 0,5 Hz), 7,88 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,83 (1 H, dd, J 8,8)



Método 13 (Compostos XII)

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

Para uma solução de 5-bromo-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (146,1

20 mg, 0,50 mmol) em dioxano (1,5 ml) foi adicionado água (0,5 ml), ácido 4-Metoxifenilborônico (114 mg, 0,75 mmol), carbonato de potássio (138 mg,

1,00 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (3 mg). A suspensão resultante foi aquecida no microondas a 150°C por 15 minutos. Após esfriar, a reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 1:99 v/v para produzir 60 mg (38%) do composto do título (LCMS RT = 9,18 minutos, MH⁺ 316,1)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

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

LCMS RT = 7,51 minutos, MH⁺ 362,8; ¹H RMN (DMSO): 10,04 (1 H, s), 8,23 (2 H, d, J 8,5 Hz), 8,05 (1 H, d, J 1,6 Hz), 7,86 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,73 - 7,69 (7 H, m), 2,09 (3 H, s)

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

LCMS RT = 8,31 minutos, MH⁺ 397,8; ¹H RMN (DMSO): 8,27 - 8,23 (3 H, m), 8,09 - 7,94 (5 H, m), 7,85 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,73 (2 H, d, J 8,7 Hz), 3,39 - 3,34 (2 H, m), 1,16 (3 H, t, J 7,5 Hz)

4-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzoato de metila

LCMS RT = 9,34 minutos, MH⁺ 363,9; ¹H RMN (DMSO): 8,25 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,20 (1 H, d, J 1,3 Hz), 8,08 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,95 - 7,91 (3 H, m), 7,83 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,73 (2 H, d, J 8,7 Hz), 3,90 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,40 minutos, MH⁺ 363,0; ¹H RMN (DMSO): 10,05 (1 H, s), 8,25 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,00 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,98 - 7,95 (1 H, m), 7,90 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,72 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,5 1,8

Hz), 7,60 - 7,57 (1 H, m), 7,42 - 7,40 (2 H, m), 2,09 (3 H, s)

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

LCMS RT = 17,49 minutos, MH^+ 391,0; 1H RMN (DMSO):

8,23 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,00 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,74 -
5 7,67 (3 H, m), 7,64 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,06 (2 H, d, J 8,9 Hz), 3,79 - 3,75 (4
H, m), 3,19 - 3,15 (4 H, m)

2-(4-Clorofenil)-5-(3-(etiltio)fenil)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 10,82 minutos, MH^+ 365,7; 1H RMN (DMSO):

8,25 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,11 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,89 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,77 -
10 7,70 (3 H, m), 7,62 (1 H, t, J 1,7 Hz), 7,55 (1 H, dt, J 7,6 1,2 Hz), 7,44 (1 H, t,
J 7,6 Hz), 7,35 - 7,32 (1 H, m), 3,09 (2 H, q, J 7,3 Hz), 1,29 (3 H, t, J 7,4 Hz)

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

LCMS RT = 6,84 minutos, MH^+ 363,0; 1H RMN (DMSO):

9,29 (1 H, s), 8,24 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,86 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,78 - 7,76 (1 H,
15 m), 7,72 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,53 - 7,29 (5 H, m), 1,87 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,46 minutos, MH^+ 337,0; 1H RMN (DMSO):

8,49 (1 H, d, J 5,8 Hz), 8,45 (1 H, s), 8,24 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,95 (1 H, d, J
1,7 0,5 Hz), 7,87 (1 H, dd, J 8,5 0,6 Hz), 7,72 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,58 (1 H,
20 dd, J 8,5 1,7 Hz), 7,21 (1 H, d, J 5,8 Hz), 3,89 (3 H, s)

2-(4-Clorofenil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,83 minutos, MH^+ 337,0; 1H RMN (DMSO):

8,57 (1 H, dd, J 2,6 0,6 Hz), 8,24 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,13 - 8,10 (2 H, m), 7,89
(1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 7,75 - 7,70 (3 H, m), 6,95 (1 H, dd, J 8,6 0,6 Hz), 3,92
25 (3 H, s)

Ácido 3-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)benzóico

LCMS RT = 4,62 minutos, MH^+ 350,1; 1H RMN (DMSO):

8,27 - 8,23 (3 H, m), 8,12 (1 H, d, J 1,4 Hz), 8,03 - 7,95 (2 H, m), 7,91 (1 H,
d, J 8,7 Hz), 7,78 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,72 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,64 (1 H, t,

J 7,7 Hz)

2-(4-Clorofenil)-5-(6-cloropiridin-3-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,59 minutos, MH^+ 340,9; 1H RMN (DMSO):
8,33 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,28 - 8,23 (4 H, m), 7,95 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,83 (1
5 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 7,73 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,65 (1 H, d, J 8,4 Hz)

2-(4-Clorofenil)-5-(6-fluoropiridin-3-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,05 minutos, MH^+ 325,0; 1H RMN (DMSO):
8,65 (1 H, d, J 2,7 Hz), 8,39 (1 H, td, J 8,2 2,7 Hz), 8,25 (2 H, d, J 8,7 Hz),
8,20 (1 H, dd, J 1,8 0,5 Hz), 7,94 (1 H, dd, J 8,6 0,6 Hz), 7,80 (1 H, dd, J 8,6
10 1,9 Hz), 7,73 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,33 (1 H, dd, J 8,6 3,0 Hz)

2-(4-Clorofenil)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 8,46 minutos, MH^+ 391,8; 1H RMN (DMSO):
8,55 (1 H, d, J 2,4 Hz), 8,23 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,06 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,98 (1
H, dd, J 8,9 2,6 Hz), 7,86 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,73 - 7,69 (3 H, m), 6,96 (1 H, d,
15 J 8,9 Hz), 3,75 - 3,71 (4 H, m), 3,53 - 3,49 (4 H, m)

2-(4-Clorofenil)-5-(6-metoxipiridin-2-il)benzo[d]oxazol

LCMS RT = 9,84 minutos, MH^+ 337,1; 1H RMN (DMSO):
8,54 (1 H, d, J 1,6 Hz), 8,26 - 8,23 (3 H, m), 7,91 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,82 (1
H, t, J 7,9 Hz), 7,74 - 7,68 (3 H, m), 6,81 (1 H, d, J 8,1 Hz), 4,00 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,78 minutos, MH^+ 321,1; 1H RMN (DMSO):
8,24 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,73 (1 H, dd, J 1,8 0,4 Hz), 7,85 (1 H, d, J 8,5 Hz),
7,72 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,63 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,13 (1 H, t, J 7,8 Hz),
6,90 (1 H, t, J 1,9 Hz), 6,87 - 6,82 (1 H, m), 6,62 - 6,57 (1 H, m), 5,19 (2 H, s)

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

LCMS RT = 7,77 minutos, MH^+ 321,1; 1H RMN (DMSO):
8,22 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,91 (1 H, d, J 1,5 Hz), 7,78 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,71 (2
H, d, J 8,6 Hz), 7,61 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,43 (2 H, d, J 8,6 Hz), 6,67 (2 H,
d, J 8,6 Hz), 5,26 (2 H, s)

5-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-amina

LCMS RT = 7,12 minutos, MH^+ 322,1; 1H RMN (DMSO):
 8,32 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,23 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,98 (1 H, d, J 1,4 Hz), 7,84 -
 7,77 (2 H, m), 7,72 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,64 (1 H, dd, J 8,5 1,8 Hz), 6,56 (1 H,
 5 d, J 8,6 Hz), 6,09 (2 H, s)

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

LCMS RT = 7,73 minutos, MH^+ 320,9; 1H RMN (DMSO):
 7,94 (1 H, d, J 1,5 Hz), 7,89 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,78 - 7,74 (3 H, m), 7,60 (1
 H, dd, J 8,6 1,8 Hz), 7,53 (2 H, d, J 8,6 Hz), 6,71 (2 H, d, J 8,7 Hz), 6,04 (2 H,
 10 s)

Método 13a (Composto XIIa)**N-(5-(2-(4-Clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-il)acetamida**

Para 5-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)piridin-2-amina
 (96,5 mg, 0,30 mmol) em piridina seca (3 ml) em temperatura ambiente foi
 15 adicionado de cloreto de acetila (26 μ L, 0,36 mmol), e agitada a 80°C por 40
 horas. Após esfriar, a mistura foi vertida em água para dar um precipitado,
 que foi filtrado. O sólido resultante foi purificado pela eluição de
 cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 20:80 v/v para
 produzir 45 mg (41%) do composto do título.

20 1H RMN (DMSO): 10,61 (1 H, s), 8,73 - 8,71 (1 H, m), 8,24 (2 H, d, J 8,6
 Hz), 8,18 - 8,16 (3 H, m), 7,91 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,79 (1 H, dd, J 8,6 1,8 Hz),
 7,73 (2 H, d, J 8,6 Hz), 2,13 (3 H, s)

Método 13b (Composto XIIb)**Metil etilfosfinato**

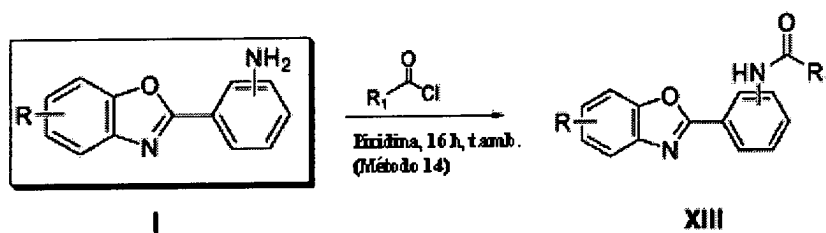
25 De acordo com os procedimentos bem conhecidos (ver Xu, Y.
 et al., Synthesis, 1984, 778-780.), uma solução de metanol (2,70 ml, 66,75
 mmol) e trietilamina (4,23 ml, 30,35 mmol) em éter dietílico (15 ml) foi
 adicionado às gotas a 0°C para uma solução de etil diclorofosfina (3,15 ml,
 30,35 mmol) em éter dietílico (30 ml). Após a adição ser completa, a pasta

resultante foi refluxada por 1 hora. Após esfriar a 0°C, o sólido precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico. O filtrado foi então concentrado para produzir um óleo incolor, que foi usado sem qualquer purificação na próxima etapa.

5 2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il(etil)fosfinato de metila

Para 5-bromo-2-p-tolilbenzo[d]oxazol (519,7 mg, 1,68 mmol) e etilfosfinato de metila (276,9 mg, 2,02 mmol) em anidros de tolueno (10 ml) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (101,6 mg) e trietilamina (7,5 ml, 5,4 mmol). A suspensão resultante foi refluxada sob nitrogênio por 18 horas. Após esfriar, acetato de etila foi adicionado, e a camada orgânica foi lavada com água. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (partida com hexanos por acetato de etila e então metanol/acetato de etila 5:95 v/v) e então purificada pela fase reversa HPLC para produzir 10,4 mg (2%) do produto do título (LCMS RT = 6,32 minutos, MH⁺336,1)

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



20 Método 14 (Compostos XIII)

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

Para uma solução de 4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)anilina (122,3mg, 0,50 mmol) em piridina (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de acetila (39 µL, 0,55 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi então vertida em

água, e o precipitado resultante coletado por filtração. O sólido foi lavado com solução de ácido clorídrico diluído, seguido pela solução de hidróxido de sódio diluído, e então por água para produzir 120 mg (84%) do composto do título (LCMS RT = 6,38 minutos, MH^+ 287,0)

- 5 1H RMN (DMSO): 10,33 (1 H, s), 8,14 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,88 - 7,80 (4 H, m), 7,45 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 2,11 (3 H, s)

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

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

- 10 LCMS RT = 7,03 minutos, MH^+ 315,1; 1H RMN (DMSO): 10,22 (1 H, s), 8,14 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,88 - 7,79 (4 H, m), 7,45 (1 H, dd, J 8,7 2,1 Hz), 2,70 - 2,61 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)

N-(4-(5-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida

- 15 LCMS RT = 7,44 minutos, MH^+ 355,0; 1H RMN (DMSO): 10,57 (1 H, s), 8,21 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,09 (1 H, dd, J 3,8 1,1 Hz), 8,02 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,93 - 7,90 (2 H, m), 7,82 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,46 (1 H, dd, J 8,6 2,1 Hz), 7,27 (1 H, dd, J 4,9 3,8 Hz)

N-(4-(6-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)acetamida

- 20 LCMS RT = 6,37 minutos, MH^+ 287,0; 1H RMN (DMSO): 10,32 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,96 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,84 - 7,77 (3 H, m), 7,45 (1 H, dd, J 8,4 1,9 Hz), 2,11 (3 H, s)

N-(4-(6-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)isobutiramida

- 25 LCMS RT = 7,18 minutos, MH^+ 315,1; 1H RMN (DMSO): 10,22 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,96 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,86 (2 H, d, J 8,9 Hz), 7,79 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,45 (1 H, dd, J 8,5 2,0 Hz), 2,70 - 2,61 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,9 Hz)

N-(4-(6-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida

LCMS RT = 7,61 minutos, MH^+ 354,9; 1H RMN (DMSO): 10,57 (1 H, s), 8,19 (2 H, d, J 8,9 Hz), 8,09 (1 H, dd, J 3,7 1,0 Hz), 8,01 (2 H,

d, J 8,9 Hz), 7,98 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,92 (1 H, dd, J 5,0 1,0 Hz), 7,81 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,46 (1 H, dd, J 8,5 2,0 Hz), 7,26 (1 H, dd, J 5,0 3,8 Hz)

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

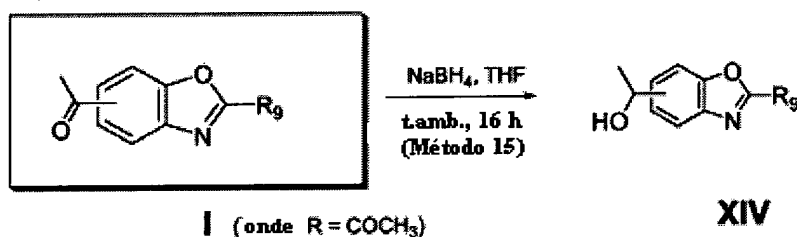
¹H RMN (DMSO): 10,35 (1 H, s), 8,14 (2 H, d, J 8,8 Hz), 8,01 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,83 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,57 (1 H, dd, J 8,6 2,0 Hz), 2,11 (3 H, s)

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

LCMS RT = 7,53 minutos, MH⁺ 363,0; ¹H RMN (DMSO): 10,34 (1 H, s), 8,17 (2 H, d, J 8,7 Hz), 8,06 - 8,04 (1 H, m), 7,87 - 7,82 (3 H, m), 7,78 (2 H, d, J 8,5 Hz), 7,72 - 7,67 (1 H, m), 7,55 (2 H, d, J 8,6 Hz), 2,12 (3 H, s)

N-(4-(5,6-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-hidroxifenil)acetamida

LCMS RT = 7,22 minutos, MH⁺ 297,2; ¹H RMN (DMSO): 11,24 (1 H, br), 10,24 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,59 (2 H, d, J 6,4 Hz), 7,51 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,22 (1 H, dd, J 8,7 2,0 Hz), 2,37 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,09 (3 H, s)



Método 15 (Compostos XIV)

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

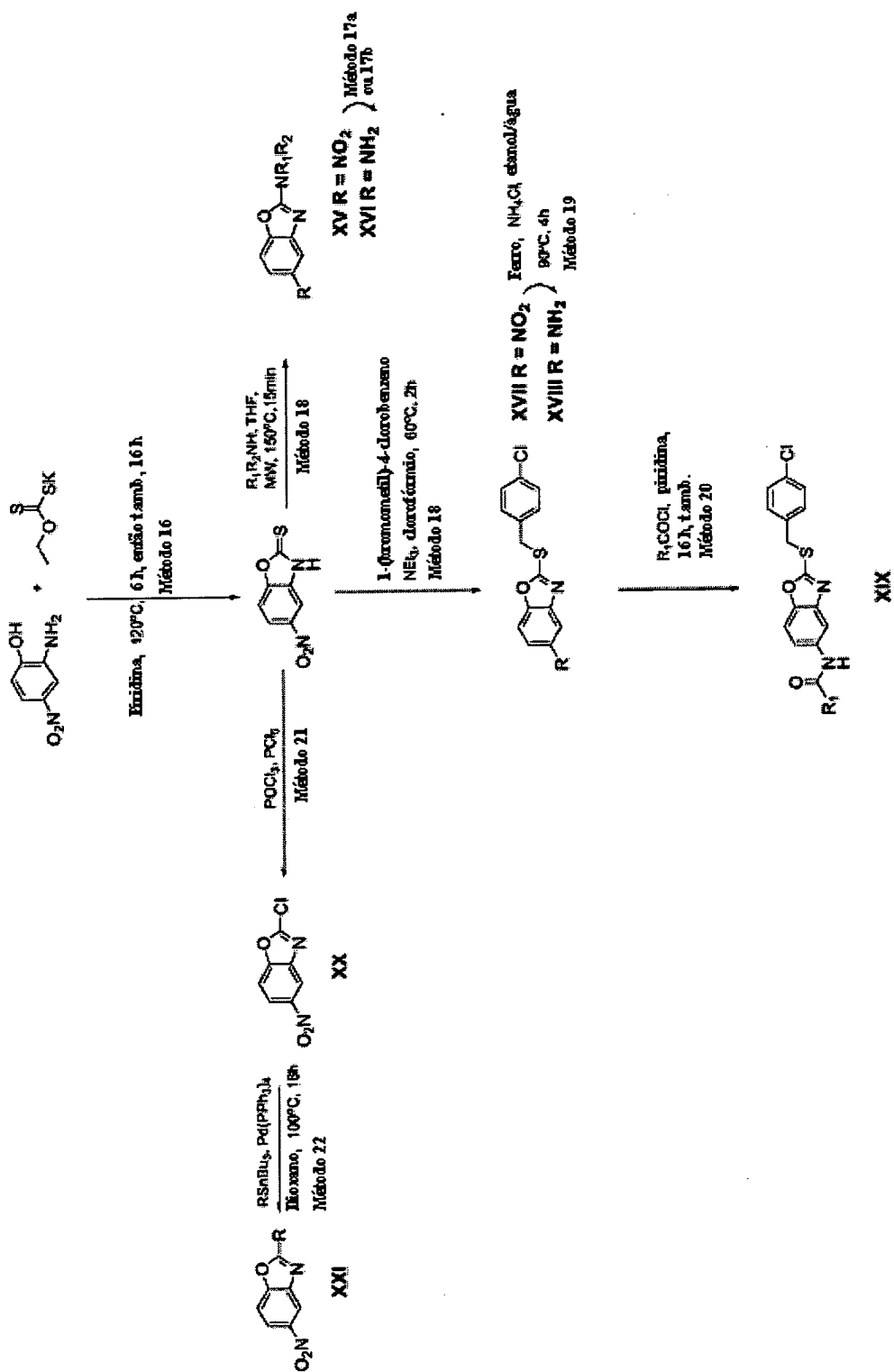
Para uma solução de 1-(2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il)etanona (150 mg, 0,55 mmol) em tetraidrofurano a 0°C foi adicionado ao boroidreto de sódio (52 mg, 1,38 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi então extinta a 0°C com 1M de solução de ácido clorídrico e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia

por coluna usando um gradiente (acetato de etila/hexanos 1:3 v/v por acetato de etila/hexanos 1:2 v/v) para produzir 81,7 mg (54%) do composto do título. (LCMS RT = 6,47 minutos, MH^+ 274,0)

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

2-(3',4'-Diclorofenil)-5-(1'-hidroxietil)-benzoxazol

LCMS RT = 7,18 minutos, MH^+ 308,1; 1H RMN (DMSO): 8,36 (1 H, d, J 2,0 Hz), 8,16 (1 H, dd, J 8,5 2,0 Hz), 7,90 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,78 - 7,77 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,47 (1 H, dd, J 8,6 1,7 Hz), 5,32 (1 H, d, J 4,3 Hz), 4,93 - 4,84 (1 H, m), 1,39 (3 H, d, J 6,4 Hz)



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

De acordo com os procedimentos bem conhecidos, (ver Batista-Parra, A. et al. Heterocycles, 2003, 60, 1367), uma suspensão de 2-amino-4-nitrofenol (1,54g, 10 mmol) e carbonoditioato de O-etila potássico (1,68 g, 10,5 mmol) em piridina seca (10 ml) foi agitada a 120°C por 6 horas, e então em temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi vertida em água e ácido clorídrico aquoso foi adicionado. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com ácido clorídrico aquoso diluído, seguido pela água e então secado no forno à vácuo para produzir 3,3 g (84%) do composto do título.

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

Método 16 (Composto XV)**2-Morfolino-5-nitrobenzo[d]oxazol**

5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (98,1 mg, 0,5 mmol) e morfolina (66 µL, 0,75 mmol) em tetraidrofurano (3 ml) foram aquecidos a 150°C por 15 minutos no microondas. Após esfriar, a mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em anidros MgSO₄ e absorvida em sílica. A purificação pela cromatografia por coluna, eluindo-se com acetato de etila/hexanos 25:75 v/v produz 115 mg (92%) do composto do título.

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

Método 17a (Composto XVI)**2-Morfolinobenzo[d]oxazol-5-amina**

Uma solução de 2-morfolino-5-nitrobenzo[d]oxazol (130 mg, 0,52 mmol) em etanol/água 1:1 v/v (10 ml) foi tratado com ditionita sódica (182 mg, 1,04 mmol) em temperatura ambiente e então refluxada por 16 horas. Após esfriar, a mistura foi diluída com água e extraída com acetato de

etila. A camada orgânica foi secada em anidros MgSO_4 e evaporada para produzir 35 mg (30%) do composto do título.

$^1\text{H RMN}$ (DMSO): 7,03 (1 H, d, J 8,5 Hz), 6,50 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,25 (1 H, dd, J 8,4 2,2 Hz), 4,80 (2 H, s), 3,71 - 3,68 (4 H, m), 3,53 - 3,50 (4 H, m)

5 Método 17b (Composto XVI)

N-2-(4-Clorobenzil)benzo[d]oxazol - 2,5-diamina

Para uma suspensão de N-(4-clorobenzil)-5-nitrobenzo[d]oxazol-2-amina (150 mg, 0,50 mmol) em etanol/água 1:1 v/v (10 ml) a 90°C foi adicionado cloreto de amônio (53 mg, 1,0 mmol), seguido pelo pó de ferro (140 mg, 2,5 mmol). A mistura resultante foi agitada por 4 horas a 90°C. Após esfriar, acetato de etila foi adicionado e a solução foi passada através de uma almofada de Celite®. A camada orgânica foi então lavada com salmoura, secada em anidro MgSO_4 e evaporada. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 50:50 v/v para produzir 60 mg (44%) do composto do título (LCMS RT = 5,60 minutos, MH^+ 274,0)

$^1\text{H RMN}$ (DMSO): 8,20 (1 H, t, J 6,2 Hz), 7,42 - 7,36 (4 H, m), 6,97 (1 H, d, J 8,4 Hz), 6,45 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,20 (1 H, dd, J 8,4 2,2 Hz), 4,72 (2 H, s), 4,46 (2 H, d, J 6,2 Hz)

20 Método 18 (Composto XVII)

2-(4-Clorobenziltio)-5-nitrobenzo[d]oxazol

Para uma suspensão de 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-tionea (196,2 mg, 1,0 mmol) em clorofórmio (10 ml) foi adicionado trietilamina (278 μL , 2 mmol) seguido pelo 1-(bromometil)-4-clorobenzeno (226 mg, 1,1 mmol). A reação foi agitada a 60°C por 2 horas. Após esfriar, a reação foi diluída com acetato de etila, lavado com solução clorídrica aquosa diluída e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 1:10 v/v para produzir

250 mg (78%) do composto do título (LCMS RT = 7,64min)

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

Método 19 (Composto XVIII)

5 2-(4-Clorobenziltio)benzo[d]oxazol-5-amina

Para uma suspensão de 2-(4-Clorobenziltio)-5-nitrobenzo[d]oxazol (220 mg, 0,70 mmol) em etanol/água (5 ml/5 ml) a 90°C foi adicionado cloreto de amônio (75 mg, 1,4 mmol), seguido pelo pó de ferro (192 mg, 3,44 mmol). A mistura resultante foi agitada por 4 horas a 90°C.

10 Após esfriar, acetato de etila foi adicionado e a solução foi passada através de uma almofada de Celite. A camada orgânica foi então lavada com salmoura, secada em anidro MgSO₄ e evaporada para produzir 190 mg (94%) do composto do título (LCMS RT = 6,54 minutos, MH⁺ 290,9)

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

Método 20 (Compostos XIX)

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

20 Para uma solução de 2-(4-Clorobenziltio)benzo[d]oxazol-5-amina (87 mg, 0,30 mmol) em piridina seca (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de acetila (21 µL, 0,30 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A água foi então adicionada, o precipitado foi coletado por filtração, lavado com ácido clorídrico aquoso diluído e então com água. A trituração com éter dietílico produz 40 mg (40%)

25 do composto do título (LCMS RT = 6,40 minutos, MH⁺ 333,1)

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

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

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

LCMS RT = 7,00 minutos, MH^+ 361,1; 1H RMN (DMSO): 9,96 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,58 - 7,52 (3 H, m), 7,43 - 7,39 (3 H, m), 4,60 (2 H, s), 2,65 - 2,60 (1 H, m), 1,12 (6 H, d, J 6,8 Hz)

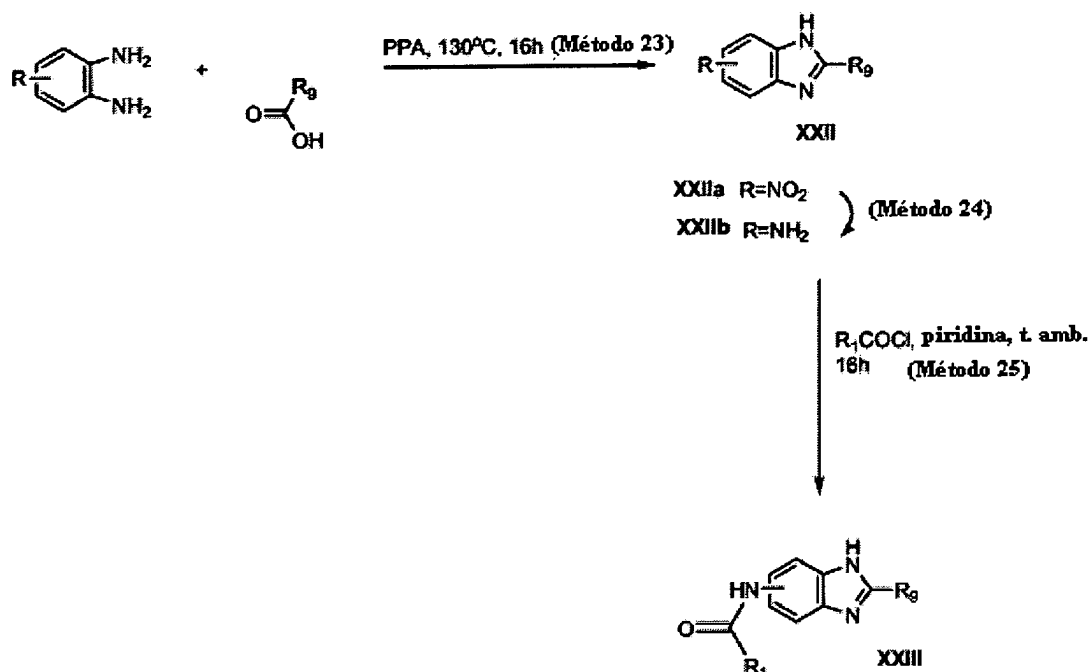
5 Método 21 (Composto XX)**2-Cloro-5-nitrobenzo[d]oxazol**

Para uma solução de 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (2,52 g, 12,86 mmol) em óxido cloreto de fósforo (21 ml) foi adicionado pentacloreto fosforoso (2,68 g, 12,86 mmol) em uma porção. A mistura foi então aquecida a 100°C por 2,5 horas. Após esfriar, o excesso do oxicloreto fosforoso foi removido à vácuo e a mistura resultante foi usada sem caracterização bruta.

Método 22 (Composto XXI)**5-Nitro-2-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol**

Uma mistura de 2-cloro-5-nitrobenzo[d]oxazol (404 mg, 2,04 mmol), 2-(tributilestanil)-tiofeno (648 μ L, 2,04 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (40,8 mg) em dioxano (12,2 ml) foi aquecido a 100°C por 16 horas sob nitrogênio. O acetato de etila foi adicionado, a camada orgânica foi lavada com água, secada em anidro $MgSO_4$ e evaporada. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 10:90 v/v, e então purificada pela fase reversa HPLC para produzir 3 mg (2%) do produto do título (LCMS RT = 6,95 minutos)

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



Método 23 (Compostos XXII)

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

Para o ácido polifosfórico a 130°C foram adicionados 4,5-dimetilbenzeno - 1,2-diamina (500 mg, 3,67 mmol) e ácido 4-amino-2-hidroxibenzóico (562 mg, 3,67 mmol), e a mistura resultante foi então aquecida a 130°C por 16 horas. A solução foi então vertida em água e o precipitado resultante foi dissolvido em acetato de etila e lavado com Na₂CO₃. A camada aquosa foi separada e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 50:50 v/v para produzir 260 mg (28%) do composto do título (LCMS RT = 6,14 minutos, MH⁺ 254,1)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

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

LCMS RT = 5,87 minutos, MH⁺ 254,1; ¹H RMN (DMSO):

13,20 (1 H, br), 9,31 (1 H, s), 8,21 - 8,19 (2 H, m), 7,67 - 7,64 (2 H, m), 7,28 - 7,25 (2 H, m), 2,65 (3 H, s)

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

LCMS RT = 6,48 minutos, MH^+ 256,0; 1H RMN (DMSO):

5 13,50 (1 H, br), 12,40 (1 H, br), 8,56 (1 H, s), 8,20 - 8,14 (2 H, m), 7,84 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,48 - 7,43 (1 H, m), 7,12 - 7,04 (2 H, m)

2-(4-Clorofenil)-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol

LCMS RT = 6,24 minutos, MH^+ 273,9; 1H RMN (DMSO):

10 13,80 (1 H, br), 8,54 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,29 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,21 (1 H, dd, J 8,9 2,2 Hz), 7,84 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,75 (2 H, d, J 8,5 Hz)

Método 24 (Composto XXIIb)

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

Para 2-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol (90 mg, 0,35 mmol) em acetato de etila/água/ácido acético 1:1:0.01 v/v/v (10 ml) foi
15 adicionado paládio em carbono (15 mg). O recipiente de reação foi purgado três vezes com nitrogênio, seguido pelo três vezes com hidrogênio, e então deixado agitar sob hidrogênio por 2 horas. O recipiente de reação foi finamente purgado três vezes com nitrogênio, antes da filtração em uma almofada de Celite, que foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica
20 foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 2:1 v/v para produzir 60 mg (76%) do composto do título (LCMS RT = 5,39 minutos, MH^+ 226,1)

25 1H RMN (DMSO): 13,28 (1 H, br), 12,63 (1 H, br), 7,72 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,33 - 7,28 (2 H, m), 6,99 - 6,94 (2 H, m), 6,71 - 6,58 (2 H, m), 5,12 (2 H, s)

Método 25 (Compostos XXIII)

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

Para uma solução de 2-p-tolil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina

(150 mg, 0,67 mmol) em piridina (10 ml) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de butirila (77 μ L, 0,74 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada duas vezes com sulfato de cobre aquoso saturado, seguido pelo bicabornato de sódio e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 50:50 v/v para produzir 56 mg (28%) do composto do título (LCMS RT = 6,96 minutos, MH⁺ 294,0)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

15 **N-(2-p-Tolil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isobutiramida**

LCMS RT = 5,43 minutos, MH⁺294,1; ¹H RMN (DMSO): 12,67 (1 H, br), 9,91 (1 H, s), 8,08 - 8,01 (3 H, m), 7,50 - 7,28 (4 H, m), 4,03 (1 H, q, J 7,2 Hz), 2,38 (3 H, s), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)butiramida

20 LCMS RT = 5,54 minutos, MH⁺ 314,0; ¹H RMN (DMSO): 12,85 (1 H, br), 9,90 (1 H, s), 8,14 (3 H, d, J 8,6 Hz), 7,62 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,53 (1 H, br), 7,25 (1 H, br), 2,32 (2 H, t, J 7,1 Hz), 1,71 - 1,58 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,5 Hz)

N-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isobutiramida

25 LCMS RT = 5,32 minutos, MH⁺280,0; ¹H RMN (DMSO): 12,80 (1 H, br), 9,85 (1 H, s), 8,16 - 8,09 (3 H, m), 7,58 - 7,47 (4 H, m), 7,28 (1 H, d, J 8,1 Hz), 2,68 - 2,60 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,9 Hz)

N-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)butiramida

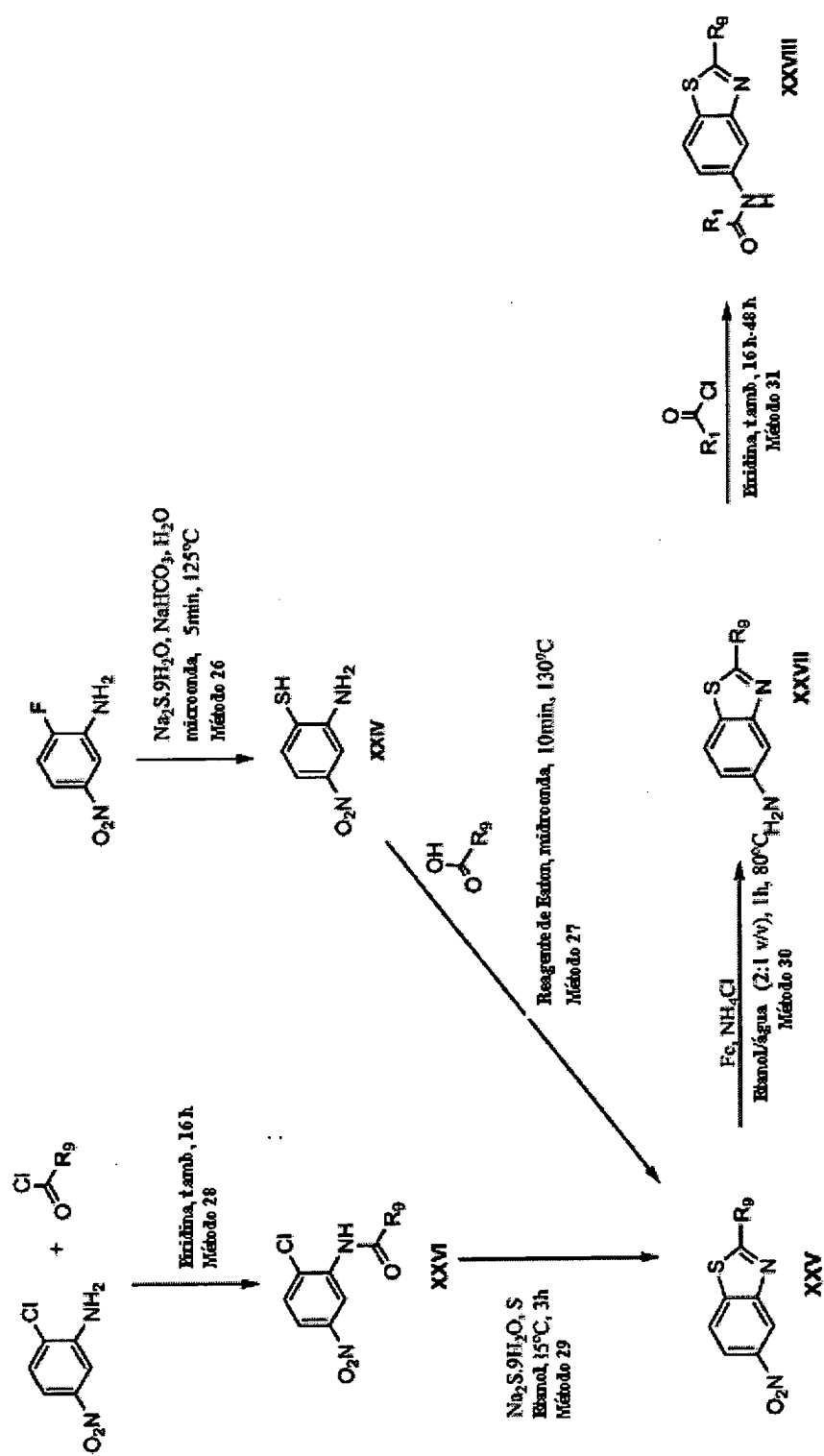
LCMS RT = 5,32 minutos, MH⁺280,0; ¹H RMN (DMSO):

12,77 (1 H, br), 9,90 (1 H, s), 8,15 - 8,12 (3 H, m), 7,58 - 7,45 (4 H, m), 7,26 (1 H, br), 2,31 (2 H, t, J 7,1 Hz), 1,71 - 1,58 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J 7,5 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 5,71 minutos, MH^+ 314,0; 1H RMN (DMSO):

5 12,89 (1 H, br), 9,86 (1 H, s), 8,18 - 8,10 (3 H, m), 7,62 (2 H, d, J 8,8 Hz), 7,52 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,29 (1 H, d, J 8,3 Hz), 2,66 - 2,60 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,9 Hz)



Método 26 (Composto XXIV)**2-Amino-4-nitrobenzenotiol**

2-Fluoro-5-nitroanilina (1 g, 6,41 mmol), sulfeto de sódio monoidratado (1,7 g, 7,05 mmol), bicabornato de sódio (600 mg, 7,05 mmol) e água (15 ml) foram combinados e aquecidos no microondas a 125°C por 5 minutos. Após esfriar, diclorometano foi adicionado, e a camada orgânica foi lavada com 2M de ácido clorídrico aquoso e então salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para produzir 1,1 g (33%) do composto do título.

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

Método 27 (Composto XXV)**2-(2-Clorofenil)-5-nitrobenzo[d]tiazol**

2-Amino-4-nitrobenzenotiol (315 mg, 1,85 mmol), 2-cloroácido benzóico (290 mg, 1,85 mmol) e reagente de Eaton (5 ml) foram combinados e aquecidos no microondas a 130°C por 10 minutos. Após esfriar, a mistura foi vertida em água e basificada com 5M de hidróxido de sódio aquoso para dar um precipitado, que foi filtrado e secado para produzir 530 mg (98%) do composto do título.

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

Método 28 (Composto XXVI)**N-(2-Cloro-5-nitrofenil)-4-metilbenzamida**

Para 2-cloro-5-nitroanilina (2 g, 11,59 mmol) em piridina (5 ml) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de 4-metilbenzoíla (1,6 ml, 12,17 mmol), seguido pela piridina (5 ml). A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi então adicionado a uma solução para dar um precipitado, que foi filtrado e lavado duas vezes com acetato de etila, e então hexanos. O sólido resultante foi então lavado

com bicarbonato de sódio aquoso, 1M de hidróxido de sódio aquoso, água e hexanos para produzir (1,4 g, 42%) do composto do título.

¹HRMN (DMSO): 10,26 (1 H, s), 8,58 (1 H, d, J 2,8 Hz), 8,11 (1 H, dd, J 8,9 2,8 Hz), 7,93 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,87 (1 H, d, J 8,9 Hz), 7,38 (2 H, d, J 8,0 5 Hz), 2,41 (3 H, s)

Método 29 (Composto XXV)

5-Nitro-2-p-tolilbenzo[d]tiazol

Sulfeto de sódio monoidratado (875 mg, 3,78 mmol) e enxofre (120 mg, 3,78 mmol) foram aquecidos até fundirem. A água foi conduzida 10 com nitrogênio para dar um sólido. O sólido obtido foi adicionado em porções para N-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-metilbenzamida (1 g, 3,44 mmol) em etanol (20 ml) a 85°C. A solução foi agitada a 85°C por 3 horas. Após esfriar, 2M de HCl aquoso foi adicionado, e a solução foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e 15 evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 10:90 v/v para produzir 400 mg (43%) do composto do título.

¹HRMN (DMSO): 8,81 (1 H, d, J 2,2 Hz), 8,45 (1 H, d, J 8,8 Hz), 8,29 (1 H, dd, J 8,8 2,3 Hz), 8,06 (2 H, d, J 8,2 Hz), 7,44 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,42 (3 H, s)

Método 30 (Compostos XXVII)

2-p-Tolilbenzo[d]tiazol-5-amina

5-Nitro-2-p-tolilbenzo[d]tiazol (400 mg, 1,48 mmol) foi colocado em suspensão em etanol/água (8 ml/4 ml) e aquecido a 80°C. Cloreto de amônio (160 mg, 2,96 mmol) e pó de ferro (414 mg, 7,40 mmol) 25 foram adicionados à suspensão, e uma mistura foi deixada agitar a 80°C por 75 minutos. Após esfriar, a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite® e a almofada lavada com etanol. A água foi adicionada ao filtrado, etanol foi evaporado e a camada aquosa remanescente foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros

MgSO₄ e evaporadas para produzir 220 mg (62%) do composto do título (LCMS RT = 6,51 minutos, MH⁺ 241,0)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo método geral.

2-fenilbenzo[d]tiazol-5-amina

LCMS RT = 6,11 minutos, MH⁺ 227,1; ¹H RMN (DMSO):

10 8,04 - 8,01 (2 H, m), 7,71 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,56 - 7,53 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, J 2,1 Hz), 6,79 (1 H, dd, J 8,6 2,3 Hz), 5,33 (2 H, s)

2-(4-Clorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina

LCMS RT = 6,72 minutos, MH⁺ 260,7; ¹H RMN (DMSO):

15 8,04 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,72 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,61 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,17 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,80 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,35 (2 H, s)

2-(2-Clorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina

LCMS RT = 6,49 minutos, MH⁺ 260,8; ¹H RMN (DMSO):

8,19 - 8,16 (1 H, m), 7,76 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,69 - 7,66 (1 H, m), 7,56 - 7,52 (2 H, m), 7,22 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,85 (1 H, dd, J 8,6 2,1 Hz), 5,37 (2 H, s)

20 2-(3-Clorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina

LCMS RT = 6,79 minutos, MH⁺ 260,8; ¹H RMN (DMSO):

8,05 - 8,04 (1 H, m), 7,96 (1 H, dt, J 7,0 1,7 Hz), 7,74 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,64 - 7,55 (2 H, m), 7,19 (1 H, d, J 1,7 Hz), 6,82 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,37 (2 H, s)

25 2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina

LCMS RT = 7,49 minutos, MH⁺ 294,9; ¹H RMN (DMSO):

8,24 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,00 (1 H, dd, J 8,4 2,1 Hz), 7,82 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,76 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,20 (1 H, d, J 1,9 Hz), 6,84 (1 H, dd, J 8,6 2,2 Hz), 5,41 (2 H, s)

2-(2,3-Diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-amina

LCMS RT = 7,00 minutos, MH^+ 294,9; 1H RMN (DMSO):
 8,08 (1 H, dd, J 7,9 1,6 Hz), 7,84 (1 H, dd, J 8,0 1,6 Hz), 7,78 (1 H, d, J 8,6
 Hz), 7,55 (1 H, t, J 8,0 Hz), 7,22 (1 H, d, J 2,0 Hz), 6,87 (1 H, dd, J 8,6 2,2
 5 Hz), 5,38 (2 H, s)

Método 31 (Compostos XXVIII)**N-(2-p-Tolilbenzo[d] tiazol-5-il)butiramida**

Para uma solução de 2-p-tolilbenzo[d]tiazol-5-amina (110 mg,
 0,46 mmol) em piridina (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado
 10 cloreto de butirila (53 μ L, 0,50 mmol). A mistura resultante foi agitada em
 temperatura ambiente por 2 dias. O acetato de etila foi adicionado e a camada
 orgânica foi lavada com sulfato de cobre aquoso saturado, seguido pelo
 bicabornato de sódio aquoso e finalmente com salmoura. As camadas
 orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O
 15 sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com
 acetato de etila/hexanos 50:50 v/v para produzir 25 mg (18%) do composto do
 título (LCMS RT = 7,10 minutos, MH^+ 311,0)

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

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o
 mesmo método geral.

N-(2-p-Tolilbenzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 7,06 minutos, MH^+ 311,0; 1H RMN (DMSO):
 25 10,08 (1 H, s), 8,44 (1 H, d, J 1,3 Hz), 8,03 - 7,96 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd, J
 8,7 1,6 Hz), 7,38 (2 H, d, J 8,0 Hz), 2,69 - 2,60 (1 H, m), 2,40 (3 H, s), 1,15 (6
 H, d, J 6,8 Hz)

N-(2-fenilbenzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 6,56 minutos, MH^+ 297,0; 1H RMN (DMSO):

10,07 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J 1,8 Hz), 8,11 - 8,07 (2 H, m), 8,04 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,64 - 7,56 (4 H, m), 2,70 - 2,61 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,42 minutos, MH^+ 331,0; 1H RMN (DMSO):

5 10,08 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,10 (2 H, d, J 8,6 Hz), 8,05 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,67 - 7,61 (3 H, m), 2,70 - 2,60 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 6,99 minutos, MH^+ 330,9; 1H RMN (DMSO):

10 10,12 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J 1,9 Hz), 8,25 - 8,22 (1 H, m), 8,10 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,74 - 7,55 (4 H, m), 2,72 - 2,63 (1 H, m), 1,17 (6 H, d, J 6,8 Hz)

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

LCMS RT = 7,34 minutos, MH^+ 330,9; 1H RMN (DMSO):

10,11 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,13 - 8,03 (3 H, m), 7,69 - 7,60 (3 H, m), 2,71 - 2,62 (1 H, m), 1,17 (6 H, d, J 6,8 Hz)

15 **N-(2-(3,4-Diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida**

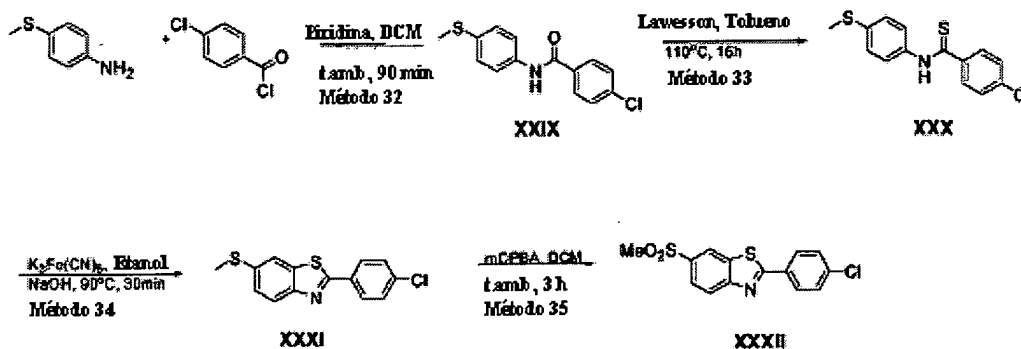
LCMS RT = 8,21 minutos, MH^+ 364,7; 1H RMN (DMSO):

10,11 (1 H, s), 8,52 - 8,50 (1 H, m), 8,30 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,10 - 8,04 (2 H, m), 7,85 (1 H, d, J 8,4 Hz), 7,69 - 7,64 (1 H, m), 2,71 - 2,64 (1 H, m), 1,17 (6 H, d, J 6,8 Hz)

20 **N-(2-(2,3-Diclorofenil)benzo[d]tiazol-5-il)isobutiramida**

LCMS RT = 7,62 minutos, MH^+ 364,9; 1H RMN (DMSO):

10,12 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J 1,7 Hz), 8,14 - 8,10 (2 H, m), 7,88 (1 H, dd, J 8,0 1,4 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,8 2,0 Hz), 7,58 (1 H, t, J 8,0 Hz), 2,70 - 2,61 (1 H, m), 1,15 (6 H, d, J 6,8 Hz)



Método 32 (Composto XXIX)**4-Cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzamida**

Para 4-(metiltio)anilina (1 ml, 8,19 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado piridina (2 ml, 24,6 mmol). A solução resultante foi
 5 esfriada de 10 a 15°C e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,14 ml, 9,00 mmol) foi adicionado durante 5 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com diclorometano, 1M de solução de hidróxido de sódio aquoso e 1M de solução de ácido clorídrico aquoso para produzir 2,12 g (93%) do composto do título.

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

Método 33 (Composto XXX)**4-Cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzotioamida**

Uma suspensão de 4-cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzamida (1g, 3,60 mmol) e reagente de Lawesson (875 mg, 2,16 mmol) em tolueno (25 ml)
 15 foi aquecido a 110°C por 16 horas. Após esfriar, tolueno foi removido à vácuo e o sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (hexanos por acetato de etila/hexanos 30:70 v/v) para produzir 503 mg (48%) do composto do título.

20 LCMS RT = 6,98 minutos, MH⁺ 294,1; ¹H RMN (DMSO): 11,80 (1 H, s), 7,85 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,78 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,54 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,33 (2 H, d, J 8,7 Hz)

Método 34 (Composto XXXI)**2-(4-Clorofenil)-6-(metiltio)benzo[d]tiazol**

25 Para uma solução de hexacianoferrato de potássio (III) (670 mg, 2,04 mmol) em água (5 ml) a 90°C foi adicionado às gotas durante 5 minutos uma solução de 4-cloro-N-(4-(metiltio)fenil)benzotioamida (150 mg, 0,51 mmol) em etanol (2 ml) e 3M de solução de hidróxido de sódio aquoso (1,4 ml, 4,08 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 90°C por 30

minutos. Após esfriar, o precipitado formado foi filtrado e lavado com água para dar um sólido amarelo. O sólido amarelo foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (hexanos por acetato de etila/hexanos 5:95 v/v) para produzir 100 mg (67%) do composto do título (LCMS RT = 9,37 minutos, MH^+ 292,2)

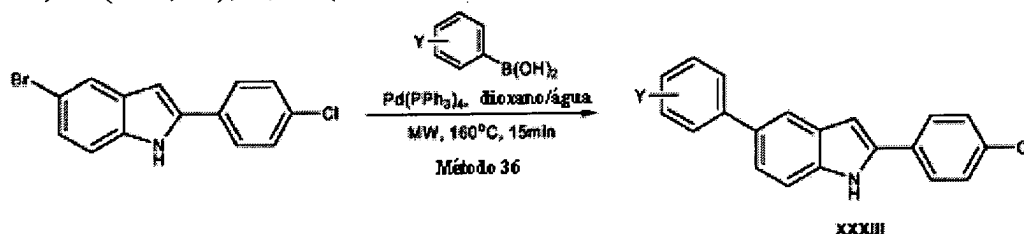
1H RMN (DMSO): 8,11 - 8,06 (3 H, m), 7,98 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,65 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,45 (1 H, dd, J 8,6 1,9 Hz), 2,58 (3 H, s)

Método 35 (Composto XXXII)

2-(4-Clorofenil)-6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol

Para uma solução de 2-(4-clorofenil)-6-(metiltio)benzo[d]tiazol (240 mg, 0,82 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (77% em água, 710 mg, 4,11 mmol) durante 5 minutos. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. 1M de solução de hidróxido de sódio aquoso foi adicionado cuidadosamente, e a mistura foi então agitada por 5 minutos. A camada orgânica foi então lavada com 1M de solução de hidróxido de sódio aquoso, secada em anidro $MgSO_4$ e evaporada. O sólido resultante foi recristalizado a partir do calor de acetato de etila para produzir 125 mg (47%) do composto do título (LCMS RT = 6,81 minutos, MH^+ 324,0)

1H RMN ($CDCl_3$): 8,61 (1 H, dd, J 1,8 0,4 Hz), 8,26 (1 H, dd, J 8,6 0,5 Hz), 8,14 - 8,09 (3 H, m), 7,57 (2 H, d, J 8,6 Hz), 3,19 (3 H, s)



Método 36 (Compostos XXXIII)

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

Para uma suspensão de 5-bromo-2-(4-clorofenil)-1H-indol (200 mg, 0,65 mmol) em dioxano/água 4:1 v/v (5 ml) foi adicionado ácido

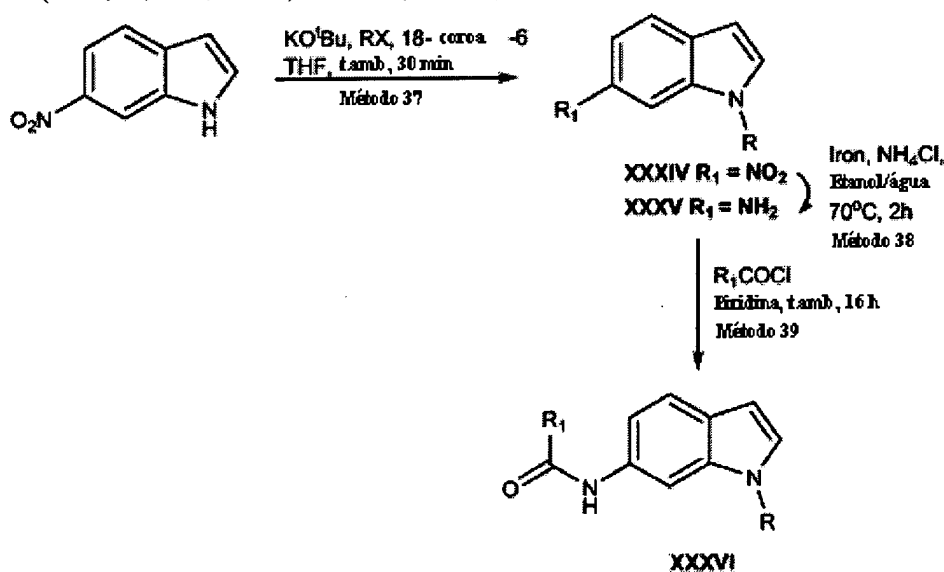
fenilborônico (87 mg, 0,72 mmol) e poucas miligramas de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). A suspensão resultante foi aquecida no microondas a 160°C por 15 minutos. Após esfriar, a reação foi vertida em água para dar um precipitado, que foi filtrado e lavado com água. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (hexanos por acetato de etila/hexanos 30:70 v/v), seguido pela recristalização a partir do calor de acetato de etila para produzir 21 mg (11%) do composto do título (LCMS RT = 8,54 minutos, MH⁺ 304,1)

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

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

N-(4-(2-(4-Clorofenil)-1H-indol-5-il)fenil)acetamida

LCMS RT = 6,69 minutos, MH⁺ 361,0; ¹H RMN (DMSO): 11,64 (1 H, s), 9,98 (1 H, s), 7,91 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,77 (1 H, d, J 1,0 Hz), 7,68 - 7,60 (4 H, m), 7,54 (2 H, d, J 8,6 Hz), 7,46 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,41 (1 H, dd, J 8,5 1,6 Hz), 6,99 (1 H, d, J 1,5 Hz), 2,07 (3 H, s)



Método 37 (Composto XXXIV)

1-Metil-6-nitro-1 H-indol

Para uma solução de 6-nitro-1H-indol (100 mg, 0,62 mmol) e 18-coroa-6 (180 mg, 0,68 mmol) em anidros de tetraidrofurano (2 ml) em temperatura ambiente foi levemente adicionado terc-butóxido de potássio (76 mg, 0,68 mmol) seguido pelo iodeto de metila (44 L, 0,68 mmol). A solução
 5 foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Tetraidrofurano foi removido à vácuo. O acetato de etila foi adicionado, e a camada orgânica foi lavada com água e então salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para produzir 91 mg (84%) do composto do título.

10 ^1H RMN (CDCl_3): 8,16 (1 H, d, J 1,8 Hz), 7,85 (1 H, dd, J 8,7 1,9 Hz), 7,49 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,19 (1 H, d, J 3,1 Hz), 6,43 (1 H, dd, J 3,1 0,9 Hz), 3,74 (3 H, s)

Método 38 (Composto XXXV)

1-Metil-1 H-indol l-6-amina

15 1-metil-6-nitro-1H-indol (90 mg, 0,51 mmol), cloreto de amônio (55 mg, 1,02 mmol) e pó de ferro (143 mg, 2,55 mmol) foram colocados em suspensão em etanol/água (2 ml/ 1 ml) e aquecido a 70°C por 2 horas. Após esfriar, a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite, que foi lavada com etanol. O acetato de etila foi adicionado ao filtrado e a
 20 camada orgânica foi lavada com água duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para produzir 30 mg (37%) do composto do título.

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

Método 39 (Compostos XXXVI)

N-(1-Metil-1H-indol-6-il)isobutiramida

Para uma solução de 1-metil-1H-indol-6-amina (45 mg, 0,31 mmol) em piridina (2 ml) em temperatura ambiente foi adicionado isocloreto

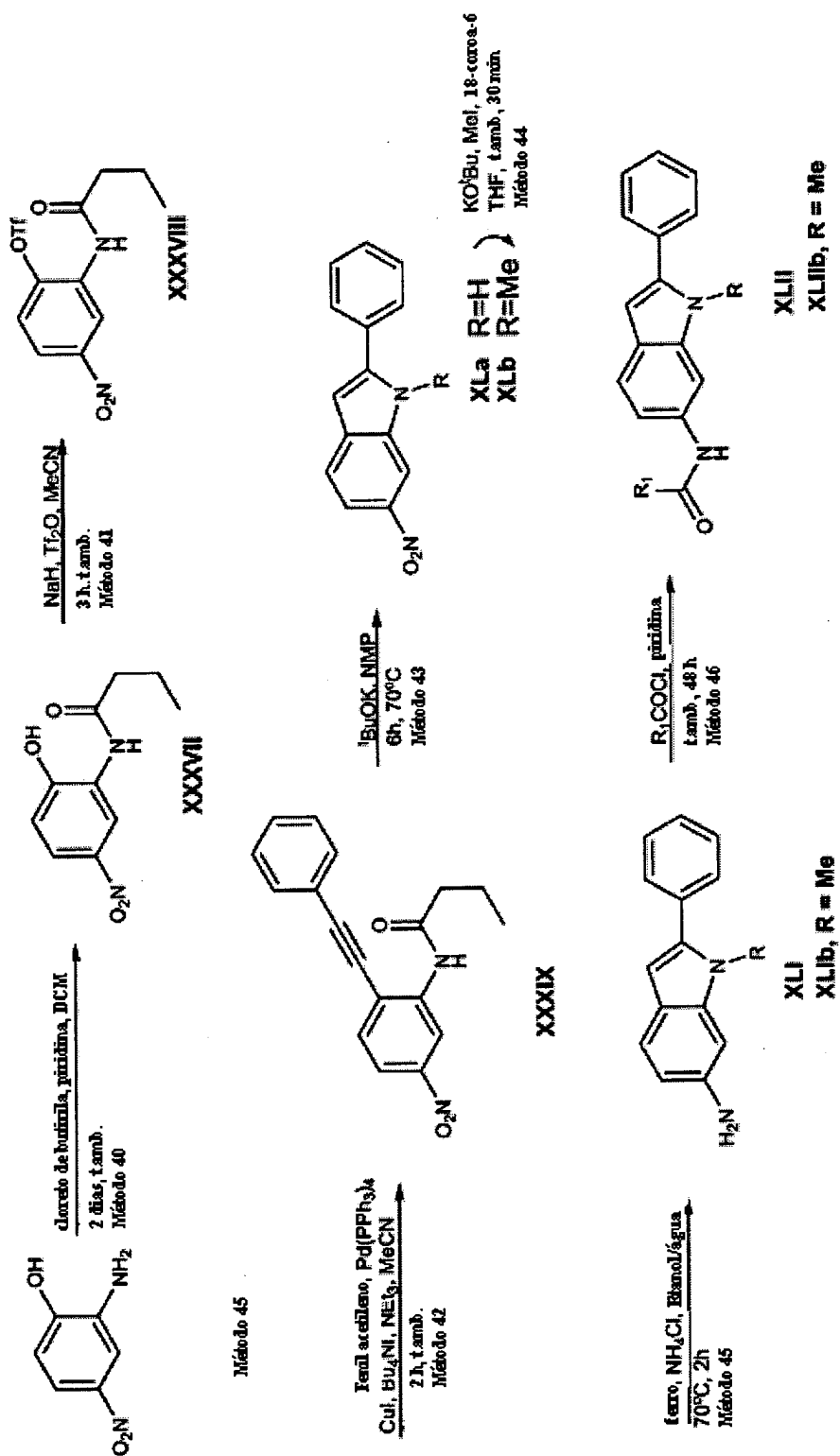
de butirila (35 μ L, 0,34 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada três vezes com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas para produzir 24,3 mg (36%) do composto do título (LCMS RT = 5,73 minutos, MH⁺ 217,2)

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

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

N-(1-Benzil-1H-indol-6-il)isobutiramida

LCMS RT = 6,36 minutos, MH⁺ 293,2; ¹H RMN (DMSO): 9,73 (1 H, s), 7,90 (1 H, m), 7,45 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,41 (1 H, d, J 3,1 Hz), 7,34 - 7,24 (3 H, m), 7,14 - 7,10 (3 H, m), 6,42 (1 H, d, J 3,2 Hz), 5,35 (2 H, s), 1,08 (6 H, d, J 6,8 Hz)



Método 40 (Composto XXXVII)**N-(2-Hidróxi-5-nitrofenil)butiramida**

Para uma solução de 2-amino-4-nitrofenol (10 g, 64,9 mmol) em diclorometano (250 ml) sob nitrogênio a 0°C foi adicionado piridina (10,5 ml, 129,9 mmol) seguido pelo cloreto de butirila (7,05 ml, 68,2 mmol) durante um período de 5 minutos. Após 30 minutos a 0°C, a solução foi deixada aquecer até temperatura ambiente por 2 dias. A camada orgânica foi lavada com solução de sulfato de cobre aquoso e salmoura. O material insolúvel a partir de uma camada aquosa foi filtrada e lavada com água para produzir 4,95g (34%) do composto do título.

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

Método 41 (Composto XXXVIII)**trifluorometanosulfonato de 2-Butiramido-4-nitrofenila**

Para uma solução de hidreto de sódio (220 mg, 5,58 mmol) em acetronila seca (40 ml) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado uma solução de N-(2-hidróxi-5-nitrofenil)butiramida (1g, 4,46 mmol) em acetronila seca (90 ml). A solução foi então agitada a 0°C por 30 minutos. O anidro de trifluorometanosulfônico (825 µL, 4,90 mmol) foi adicionado às gotas a 0°C durante um período de 10 minutos. Após 3 horas a 0°C, a solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A água foi adicionada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi então lavada com ácido clorídrico aquoso diluído, bicarbonato de sódio e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O óleo resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (hexanos por acetato de etila/hexanos 25:75 v/v) para produzir 860 mg (54%) do composto do título.

¹H RMN (CDCl₃): 9,37 (1 H, d, J 2,8 Hz), 8,09 (1 H, dd, J 9,1 2,8 Hz), 7,53

(2 H, d, J 309,1 Hz), 2,50 (2 H, t, J 7,6 Hz), 1,91 - 1,78 (2 H, m), 1,09 (3 H, t, J 7,5 Hz)

Método 42 (Composto XXXIX)

N-(5-Nitro-2-(feniletinil)fenil)butiramida

5 Para uma solução de trifluorometanosulfonato de 2-Butiramido-4-nitrofenila (860 mg, 2,42 mmol) em acetronila seca (30 ml) sob nitrogênio foi adicionado iodeto de tetrabutilamônio (1,34 g, 3,62 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (280 mg, 0,24 mmol) e iodeto de cobre (140 mg, 0,72 mmol). Trietilamina (6 ml) foi então adicionado, seguido pelo
10 fenil acetileno (530 μ L, 4,83 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Cloreto de amônio foi então adicionado para extinguir a reação, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi
15 purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (hexanos por acetato de etila) para produzir 580 mg (78%) do composto do título.

^1H RMN (DMSO): 9,81 (1 H, s), 8,74 (1 H, d, J 2,3 Hz), 8,01 (1 H, dd, J 8,6 2,4 Hz), 7,83 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,70 - 7,67 (2 H, m), 7,52 - 7,49 (3 H, m),
20 1,73 - 1,61 (2 H, m), 0,96 15 (3 H, t, J 7,5 Hz)

Método 43 (Composto XLa)

6-Nitro-2-fenil-1H-indol

 Para uma solução de N-(5-nitro-2-(feniletinil)fenil)butiramida (580 mg, 1,88 mmol) em 1-Metil-2-pirrolidinona (20 ml) sob nitrogênio foi
25 adicionado terc-butóxido de potássio (243 mg, 2,16 mmol). A solução resultante foi aquecida a 70°C por 6 horas, e então deixada em temperatura ambiente por 16 horas. A água foi adicionada e a camada aquosa foi extraída diversas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 10 times com água, 3 vezes com salmoura, secadas em anidros

MgSO₄ e evaporadas. O material resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 15:85 v/v para produzir 175 mg (39%) do composto do título.

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

Método 44 (Composto XLb)

1-Metil-6-nitro-2-fenil-1H-indol

Para uma solução de 6-nitro-2-fenil-1H-indol (106 mg, 0,44 mmol) e 18-coroa-6 (130 mg, 0,49 mmol) em anidros de tetraidrofurano (2 ml) em temperatura ambiente foi adicionado ao terc-butóxido de potássio (55 mg, 0,49 mmol) seguido pelo iodeto de metila (31 µL, 0,49 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O tetraidrofurano foi removido à vácuo. O acetato de etila foi adicionado, e a camada orgânica foi lavada com água e então salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas para produzir 110 mg (98%) do composto do título.

¹H RMN (DMSO): 8,60 (1 H, d, J 2,1 Hz), 8,03 (1 H, dd, J 8,8 2,1 Hz), 7,82 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,74 - 7,71 (2 H, m), 7,67 - 7,57 (3 H, m), 6,87 (1 H, d, J 0,8 Hz), 3,95 (3 H, s)

Método 45 (Composto XLI)

2-fenil-1H-indol-6-amina

6-Nitro-2-fenil-1H-indol (175 mg, 0,73 mmol), cloreto de amônio (80 mg, 1,47 mmol) e pó de ferro (205 mg, 3,68 mmol) foram colocados em suspensão em etanol/água (4 ml/2 ml) e aquecido a 70°C por 2 horas. Após esfriar, a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite®, que foi lavada com etanol. A camada orgânica foi evaporada à vácuo para obter um sólido, que foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (acetato de etila/hexanos 10:90 v/v por acetato de

etila/hexanos 50:50 v/v) para produzir 54 mg (35%) do composto do título.

^1H RMN (DMSO): 10,88 (1 H, s), 7,76 - 7,72 (2 H, m), 7,39 (2 H, t, J 7,9 Hz), 7,23 - 7,16 (2 H, m), 6,67 (1 H, dd, J 2,0 0,7 Hz), 6,59 - 6,57 (1 H, m), 6,39 (1 H, dd, J 8,4 2,0 Hz), 2,54, 8,2 (2 H, s)

5 Método 46 (Compostos XLII)

N-(2-fenil-1H-indol-6-il)isobutiramida

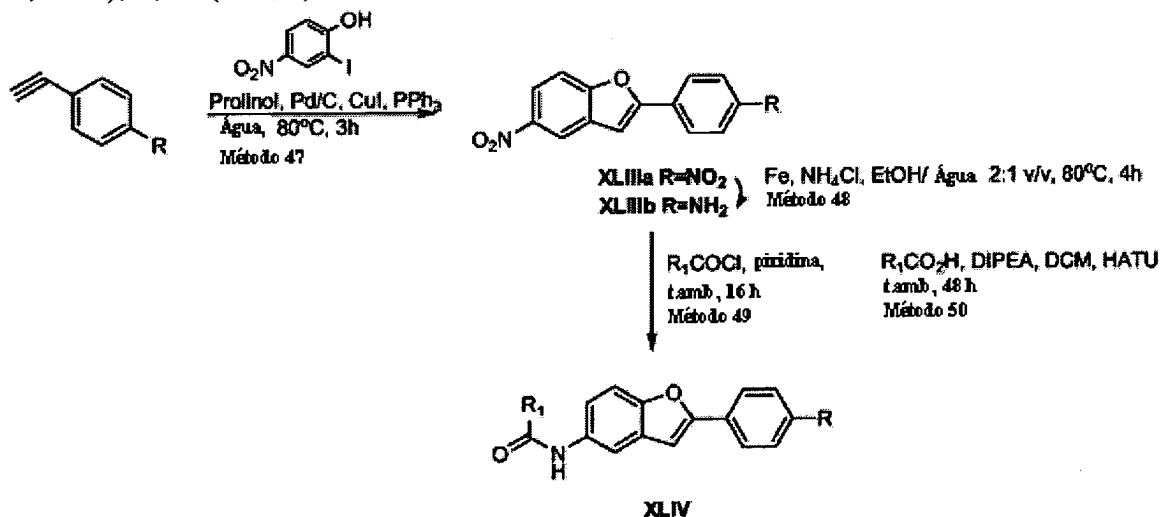
Para uma solução de 2-fenil-1H-indol-6-amina (54 mg, 0,26 mmol) em piridina (2 ml) em temperatura ambiente foi adicionado isocloreto de butirila (30 μL , 0,29 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. Quando água foi adicionada, um precipitado foi formado. Este sólido foi recristalizado a partir do calor de acetato de etila para produzir 15 mg (21%) do composto do título (LCMS RT = 6,27 minutos, MH^+ 279,0)

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

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

N-(1-Metil-2-fenil-1H-indol-6-il)isobutiramida

LCMS RT = 6,66 minutos, MH^+ 293,2; ^1H RMN (DMSO): 9,83 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 - 7,39 (6 H, m), 7,13 (1 H, dd, J 8,5 1,7 Hz), 6,50 (1 H, d, J 0,5 Hz), 3,69 (3 H, s), 2,69 - 2,60 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)



Método 47 (Composto XLIIIa)**5-Nitro-2-fenilbenzofurano**

Uma solução de 2-iodo-4-nitrofenol (500 mg, 1,89 mmol), prolinol (573 mg, 5,66 mmol), 20 paládio em carbono (60 mg, 0,06 mmol), trifenilfosfina (59,4 mg, 0,226 mmol) e iodeto de cobre (22 mg, 0,113 mmol) em água (6 ml) foi agitado por 1 hora em temperatura ambiente. Etinilbenzeno (482 mg, 4,72 mmol) foi levemente adicionado, e a mistura resultante foi aquecida a 80°C por 3 horas. Após esfriar, acetato de etila foi adicionado, e a mistura foi passada através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi lavado com água; as camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O material resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 1:40 v/v para produzir 134 mg (30%) do composto do título.

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

Método 48 (Composto XLIIIb)**2-fenilbenzofuran-5-amina**

Para 5-Nitro-2-fenilbenzofurano (250 mg, 1,04 mmol) em etanol/água 2:1 v/v (12 ml) a 80°C foi adicionado cloreto de amônio (112 mg, 2,09 mmol) e pó de ferro (292 mg, 5,23 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 80°C por 4 horas. Após esfriar, a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite®, que foi lavada com etanol. A camada orgânica foi evaporada à vácuo para obter um sólido, então foi então absorvido em acetato de etila e lavado com água. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas para produzir 211 mg (96%) do composto do título.

¹H RMN (DMSO): 7,87 - 7,83 (2 H, m), 7,50 - 7,44 (2 H, m), 7,40 - 7,34 (1 H, m), 7,28 (1 H, d, J 8,7 Hz), 7,20 (1 H, d, J 0,7 Hz), 6,74 (1 H, d, J 2,2 Hz),

6,60 (1 H, dd, J 8,7 2,3 Hz), 4,88 (2 H, s)

Método 49 (Compostos XLIV)

N-(2-fenilbenzofuran-5-il)isobutiramida

Para uma solução de 2-fenilbenzofuran-5-amina (210 mg, 1,00 mmol) em piridina (5 ml) a temperatura ambiente foi adicionado isocloreto de butirila (120 μ L, 1,10 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com solução de sulfato de cobre aquoso saturado seguido pela solução de carbonato de potássio aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O material resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (acetato de etila/hexanos 1:3 v/v por acetato de etila/hexanos 1:2 v/v) para produzir 134 mg (48%) do composto do título (LCMS RT = 6,81 minutos, MH^+ 280,1)

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

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo método geral.

2-(4'-Clorofenil)-5-isoButiramido-benzofurano

LCMS RT = 7,41 minutos, MH^+ 314,2; ^1H RMN (DMSO): 9,88 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J 1,9 Hz), 7,92 (2 H, d, J 8,7 Hz), 7,59 - 7,53 (3 H, m), 7,49 (1 H, d, J 0,8 Hz), 7,43 (1 H, dd, J 9,0 2,2 Hz), 2,66 - 2,56 (1 H, m), 1,13 (6 H, d, J 6,8 Hz)

Método 50 (Composto XLIV)

2-fenil-5-(3',3',3'-trifluoropropanamido)benzofurano

Para ácido 3,3,3-trifluoropropanóico (136 mg, 1,06 mmol) em diclorometano seco (10 ml) foi adicionado HATU (468 mg, 1,23 mmol) e diisopropiletilamina (580 μ L, 3,35mmol). A mistura foi então agitada em

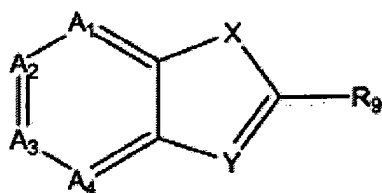
temperatura ambiente por 10 minutos. O 2-fenilbenzofuran-5-amina (234 mg, 1,12 mmol) foi então adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada uma vez com água aquosa saturada. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna usando um gradiente (acetato de etila/hexanos 1:3 v/v por acetato de etila/hexanos 1:1 v/v) seguido pela trituração em acetato de etila para produzir 99,3 mg (28%) do composto do título (LCMS RT = 6,62min)

^1H RMN (DMSO): 10,37 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J 2,0 Hz), 7,92 (2 H, dd, J 7,5 1,5 Hz), 7,61 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,55 - 7,41 (4 H, m), 7,38 (1 H, dd, J 8,9 2,2 Hz), 3,53 (2 H, q, J 11,2 Hz)

Os compostos listados na Tabela 2, podem ser preparados pelos métodos análogos aquele descrito acima, ou pelos métodos da literatura conhecidos ou adaptados pela pessoa habilitada na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia, o composto sendo da Fórmula (1)



(1)

em que

A_1 , A_2 , A_3 e A_4 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR_1 ,

X é um grupo divalente selecionado de O, $S(O)_n$, $C=W$, NR_4 , $NC(=O)R_5$ e CR_6R_7 ,

W é O, S, NR_{20} ,

Y é N ou CR_8 ,

um de R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 e NR_{20} representa $-L-R_3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligante,

adicionalmente, R_1 , R_3 - R_9 , que podem ser os mesmos ou diferentes, independentemente representam hidrogênio ou um substituinte e

R_{20} representa hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída por arila, alcóxi opcionalmente substituído por arila, arila, CN, alcóxi opcionalmente substituído, arilóxi opcionalmente substituído, alcanóila opcionalmente substituída, aroíla opcionalmente substituída, NO_2 , $NR_{30}R_{31}$, em que R_{30} e R_{31} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído ou arila opcionalmente substituído; adicionalmente, um de R_{30} e R_{31} podem representar alcanóila opcionalmente substituído ou aroíla opcionalmente substituída,

n representa um número inteiro de 0 a 2,

além disso,

quando um par adjacente de $A_1 - A_4$ cada um representa CR_1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B,

5 quando X é CR_6R_7 , R_6 e R_7 , junto com o átomo de carbono aos quais estes estão ligados podem formar um anel C.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_3 no composto da Fórmula 1 representa alquila, alcóxi ou arila, cada um opcionalmente substituído por um a três substituintes, R_2 , que podem
10 ser os mesmos ou diferentes.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é ligação simples e R_3 representa: tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída, tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

15 arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

NO_2 ,

CN,

$NR_{10}R_{11}$,

20 halogênio,

SO_2R_{12} ,

$NR_{13}SO_2R_{14}$,

$C(=W)R_{16}$,

$OC(=W)NR_{10}R_{11}$

25 $NR_{15}C(=W)R_{17}$,

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} e R_{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R_{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

5 quando R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, aquele $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ pode representar hidrogênio, arila opcionalmente substituída por COalquila e CO,

R_{16} e R_{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, cada um, representar alquila substituído por uma ou mais de halogênio, arila opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,

10 arilóxi opcionalmente substituído,

arila ou $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

e quando R_{16} ou R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, um de R_{10} e R_{11} , pode representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila opcionalmente substituído e além das definições divididas com R^{17} , R^{16}

15 podem representar hidróxi.

4. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R_1 e R_2 , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem representar incluem:

alquila opcionalmente substituído por uma ou mais halogênio,

20 alcóxi ou arila opcionalmente substituída, tioarila ou arilóxi,

alcóxi opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituídos,

hidroxila,

$\text{OC}(=\text{W})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$

25 arila,

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída, tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

NO_2 ,

CN,

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

halogênio,

SO_2R_{12} ,

5 $\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{14}$,

$\text{C}(=\text{W})\text{R}_{16}$,

$\text{NR}_{15}\text{C}(=\text{W})\text{R}_{17}$,

$\text{P}(=\text{O})\text{OR}_{40}\text{R}_{41}$,

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{40} e R_{41} , que podem ser os

10 mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode

15 formar um anel,

R_{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

quando R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, que $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ pode representar hidrogênio, COalquila e CO arila opcionalmente substituída,

R_{16} pode representar hidróxi, alcóxi ou $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,

20 R_{17} pode representar alquila substituído por uma ou mais de halogênio, alcóxi, opcionalmente substituído arila ou $\text{NR}_{19}\text{R}_{11}$,

e quando R_{17} representa $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, que $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ pode representar hidrogênio, arila opcionalmente substituído por COalquila e CO.

25 5. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L representa um grupo ligante que é:

O , S , $(\text{CO})_n\text{NR}_{18}$,

n representa um número inteiro de 0 a 2

alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, cada um dos quais pode ser opcionalmente interrompido por uma ou mais de O , S , NR_{18} ou uma ou

mais ligações simples, duplas ou triplas de C-C,

uma ligação simples ou dupla de -N-N-,

R₁₈ representa hidrogênio, alquila, COR₁₆.

5 6. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄, R₅, R₆, R₇ e R₈, representa hidrogênio, alquila ou arila opcionalmente substituído.

7. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y representa N e X representa O, S ou NR₄.

10 8. Uso de composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₉ representa -L-R₃.

8. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando qualquer um dos substituintes representar alquila, a alquila é saturada e tem de 1 a 10 átomos de carbono.

15 10. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que arila é um hidrocarboneto aromático ou um heterociclo aromático de 5 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio como um constituinte do anel além do carbono.

20 11. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que arila é fenila ou naftaleno.

12. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que arila é furano, tiofeno, pirrol ou piridina.

25 13. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel B ou o anel C é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 10 membros saturado ou insaturado.

14. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel B é anel de benzeno.

15. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel C é um anel carbocíclico saturado ou

insaturado de 3 a 10 membros.

16. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R_1 representa $NR_{15}C(=W)R_{17}$.

17. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R_1 representa $NR_{15}C(=O)R_{17}$.

18. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R_1 representa $CONR_{10}R_{11}$.

19. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R_1 representa $NHCOR_{17}$, em que R_{17} é selecionado de:

alquila C_1-C_6 ,

alquila C_1-C_6 substituído por fenila,

alquila C_1-C_6 substituído por alcóxi C_1-C_6 ,

haloalquila C_1-C_6 ,

perfluoroalquila C_1-C_6 ,

fenila opcionalmente substituído por uma ou mais de halogênio, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , amino, (alquila C_1-C_6)amino, di(alquila C_1-C_6) amino ou fenila,

CH:CH fenila,

naftila, piridinila, tiofenila e furanila.

20. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou ambos de R_1 e R_2 é outro que não $-COOH$.

21. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa $NR_{15}CONR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes, são selecionados de arila opcionalmente substituída, alquila e COarila opcionalmente substituído.

22. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa $NHCONHR_{15}$ e R_{15} é selecionado de fenila, alquila C_1 a C_6 e COfenila opcionalmente substituído por uma ou mais halogênios.

23. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa alquila C_1 a C_6 , opcionalmente substituído por fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 7 membros, preferivelmente de 5 ou 6 membros contendo preferivelmente um a dois heteroátomos selecionado de N, S e O.

24. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa COR_{16} e R_{16} é alcóxi C_1 - C_6 , amino, (alquila C_1 - C_6)amino ou di(alquila C_1 - C_6)amino.

25. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa:

NO_2 ,
halogênio,
amino ou (alquila C_1 - C_6)amino ou di(alquila C_1 - C_6) amino em que o alquila C_1 a C_6 é opcionalmente substituído por fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

$NHSO_2$ alquila C_1 - C_6 , $NHSO_2$ fenila,
 SO_2 alquila C_1 - C_6 ,
fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1 - C_6 ,
um heterociclo mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 5 a 10 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O.

26. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_3 representa arila e é opcionalmente substituído por um a três substituintes, R_2 , que podem ser os mesmos ou diferentes.

27. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R_3 é um sistema mono ou bicíclico aromático

de 5 a 10 membros.

28. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o sistema aromático é um hidrocarboneto.

29. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o hidrocarboneto aromático é benzeno ou naftaleno.

30. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o sistema aromático é um sistema heterocíclico contendo até três heteroátomos selecionados de N, O e S.

31. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o sistema heterocíclico é tiofeno, furano, piridina ou pirrol.

32. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o(s) substituinte(s) R^2 é/são selecionado(s) de:

alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituído por tiofenila ou fenóxi, cada um opcionalmente substituído por halogênio,

alcóxi C_1-C_6 ,

fenila,

tioalquila C_1-C_6 ,

tiofenila, opcionalmente substituído por halogênio,

NO_2 ,

CN,

$NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes representam hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou junto com o nitrogênio ao qual este está ligado forma um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S,

halogênio,

SO_2R_{12} , em que R_{12} representa um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S,

NHCOR₁₇, em que R₁₇ representa

alquila C₁- C₆, opcionalmente substituído por:

fenila ou halogênio ou

fenila opcionalmente substituído por alcóxi C₁-C₆, carbóxi, ou

5 halogênio ou

um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C₁ a C₆, carbóxi ou um grupo SO₂NR₁₀R₁₁.

10 33. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que NR₁₀R₁₁ representa N-pirrol, N-piperidina, N'alquila (C₁-C₆)alquilNpiperazina ou N-morfolina.

34. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o L representa:

15 -NH.NH-,

-CH=CH,

-NCOR₁₆ em que R₁₆ representa fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C₁ a C₆, carbóxi,

20 35. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dois de A₁ - A₄ representa nitrogênio.

36. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de A₁ - A₄ representa nitrogênio.

25 37. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que todos de A₁ - A₄ representa CR₁.

38. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser como listado na tabela 1 de acordo com a reivindicação 1.

Figura 1: Ensaio repórter de luciferase (células HsK de murino)

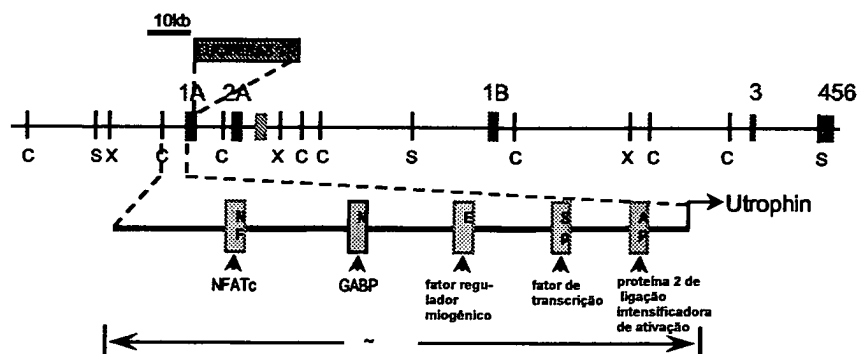
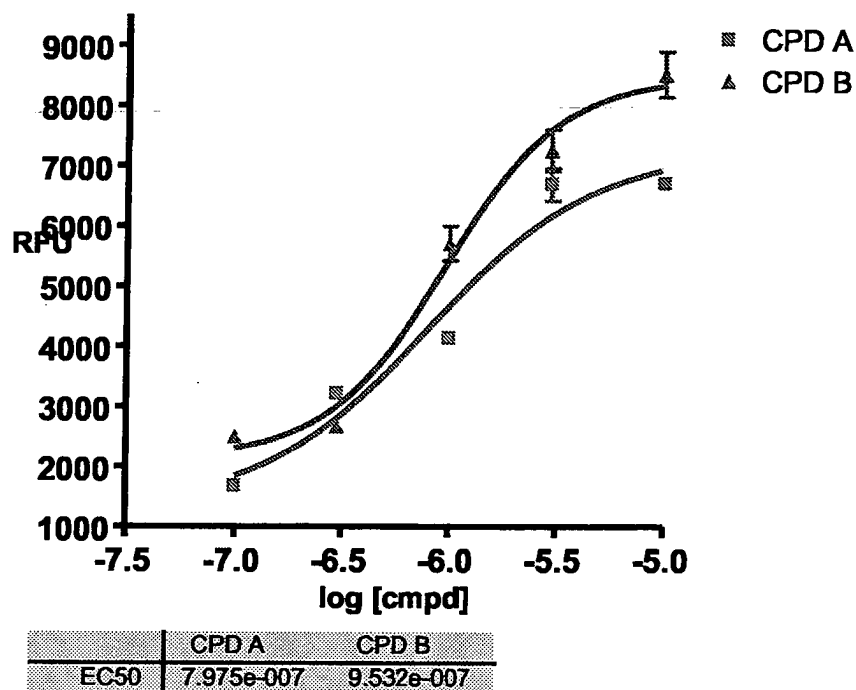


Figura 2: Indução de luciferase dependente da dose



CPD A 5-amino-2-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol
 CBD B 2-(4-(dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina.

Figura 3: Um exemplo de seções musculares TA tingidas com o anticorpo específico para a utrofina de camundongo

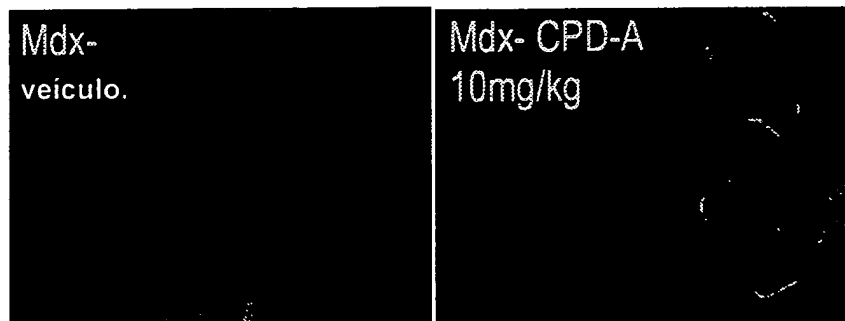
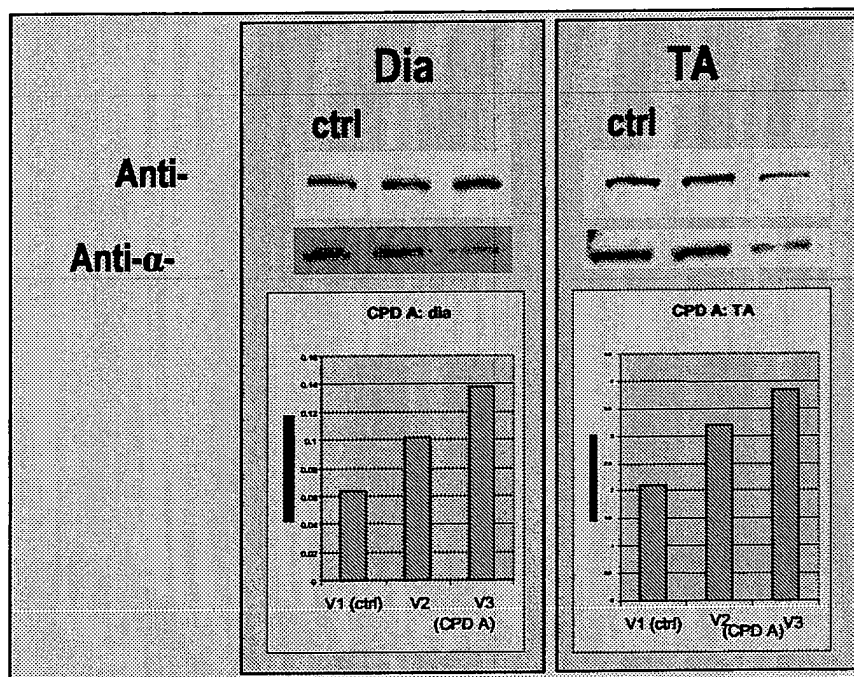
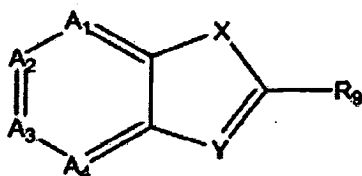


Figura 4: Camundongos expostos a CPD-A (V2 e V3) apresentou os níveis aumentados de expressão de utrofina em comparação com o controle.



RESUMO“USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

São divulgados compostos da Fórmula (1):



(1)

- 5 A_1 , A_2 , A_3 e A_4 que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR_1 , X é um grupo divalente selecionado de O, $S(O)_n$, $C=W$, NR_4 , $NC(=O)R_5$ e CR_6R_7 , W é O, S, NR_{20} , Y é N ou CR_8 , um de R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 e NR_{20} representa $-L-R_3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligante, adicionalmente, R_1 , $R_3 - R_9$, que podem ser os mesmos ou
- 10 diferentes, independentemente representam hidrogênio ou um substituinte e R_{20} representa hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída por arila, alcóxi opcionalmente substituído por arila, arila, CN, alcóxi opcionalmente substituído, arilóxi opcionalmente substituído, alcanóila opcionalmente substituída, aroila opcionalmente substituída, NO_2 , $NR_{30}R_{31}$,
- 15 em que R_{30} e R_{31} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído ou arila opcionalmente substituído; adicionalmente, um de R_{30} e R_{31} podem representar alcanóila opcionalmente substituído ou aroila opcionalmente substituída, n representa um número inteiro de 0 a 2, além disso, quando um par adjacente de $A_1 - A_4$
- 20 cada um representa CR_1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B, quando X é CR_6R_7 , R_6 e R_7 , junto com o átomo de carbono aos quais estes estão ligados podem formar um anel C ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático da distrofia
- 25 muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.