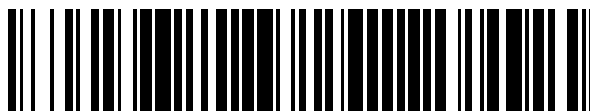


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 017**

51 Int. Cl.:

C07D 263/28 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09711573 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2245019**

54 Título: **Derivados de 4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina**

30 Prioridad:

18.02.2008 EP 08151546

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

13.03.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH y

SIENA BIOTECH S.P.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

ANDREINI, MATTEO;

GABELLIERI, EMANUELE;

GUBA, WOLFGANG;

MARCONI, GUIDO;

NARQUIZIAN, ROBERT;

POWER, EOIN;

TRAVAGLI, MASSIMILIANO;

WOLTERING, THOMAS y

WOSTL, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

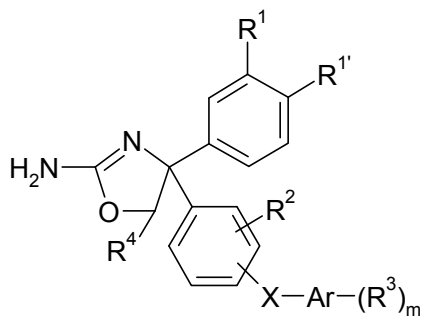
ES 2 398 017 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



en la que

- 10 $R^1/R^{1'}$ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_o-O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_p-O$ -alquilo inferior, $-O-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo inferior o ciano; o R^1 y $R^{1'}$ junto con $-(CH_2)_2O-$, $-O-CH_2-O-$ o $-N(R)-(CH_2)_2-O-$ pueden formar un anillo de 5 ó 6 eslabones junto con los átomos de carbono a los que están unidos; R es hidrógeno o alquilo inferior;
- 15 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, $-O-(CH_2)_p$ -cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_o-O$ -alquilo inferior;
- R^3 con independencia entre sí es hidrógeno, ciano, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, $-CH_2-O$ -alquilo inferior, $-C(O)N$ -di-alquilo inferior o halógeno;
- 20 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior;
- X es un enlace, $-NH-C(O)-$, $-NH-$ o $-O-CH_2$;
- Ar es arilo o heteroarilo;
- y en la que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3 ó 4 del anillo fenilo; o $X-Ar-(R^3)_m$ significa benzo[1,3]dioxol;
- m es el número 0, 1 ó 2;
- o es el número 2 ó 3;
- 25 p es el número 1, 2 ó 3;
- o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas de los mismos.

30 Se ha encontrado que los compuestos presentes tienen actividad inhibidora de la Asp2 (β -secretasa, BACE 1 o memapsina-2) y por tanto que los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por niveles elevados de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, en particular la enfermedad de Alzheimer.

35 La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central y la principal causa de la demencia progresiva en la población de mayor edad. Sus síntomas clínicos son el desequilibrio de memoria, de conocimiento, la orientación temporal y local, el juicio y el razonamiento, pero también trastornos emocionales severos. Actualmente no se dispone de tratamientos que puedan impedir la enfermedad o su progresión ni que inviertan de modo estable sus síntomas clínicos. La AD se ha convertido en un problema sanitario grave en todas las sociedades de larga esperanza de vida y supone también un lastre económico significativo para sus sistemas sanitarios.

40 La AD se caracteriza por 2 patologías principales del sistema nervioso central (SNC), la aparición de placas de amiloide y embrollos neurofibrilares (1, 2), que también desarrollan síntomas similares a la AD en las fases tempranas de la vida. Ambas patologías se observan también frecuentemente en pacientes que sufren el síndrome de Down (trisomía 21). Los embrollos neurofibrilares son aglomerados intracelulares de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). Las placas de amiloide aparecen en el espacio extracelular, sus principales componentes son los péptidos A β . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la proteína precursora del amiloide β (APP) a través de una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, entre ellas las más abundantes son las proteínas que tienen longitudes de 695, 751 y 770 aminoácidos. Pueden surgir de un solo gen por empalme diferencial. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio que la APP, pero difieren en sus extremos N y C, las especies principales son las que tienen longitudes de 40 y 42 aminoácidos. Hay

50 varias líneas de evidencia que sugieren con fuerza que los péptidos A β agregados son las moléculas esenciales de la patogénesis de la AD: 1) las placas de amiloide formadas por los péptidos A β son parte invariable de la patología AD; 2) los péptidos A β son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer familiar (FAD), las mutaciones de los genes causantes de la enfermedad (APP, PSN1, PSN2) conducen a niveles más elevados de

péptidos A β y a una amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan los genes FAD desarrollan una patología que guarda muchas semejanzas con la enfermedad humana.

Los péptidos A β se producen a partir de la APP por la acción sucesiva de 2 enzimas proteolíticas denominadas secretasas β y γ . La secretasa β rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP aproximadamente 28 aminoácidos fuera del dominio trans-membrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato de la secretasa γ que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La secretasa γ es un complejo por lo menos de 4 proteínas diferentes, su subunidad catalítica es muy probablemente una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La secretasa β (BACE1, Asp2, BACE para la enzima que rompe la APP por el sitio beta) es una aspartil-proteasa anclada en la membrana por un dominio transmembrana (3). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano, pero su nivel es especialmente elevado en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad es esencial para el procesamiento de la APP, que conduce a la generación de los péptidos A β ; en ausencia del BACE1 no se producen péptidos A β (4, 5). Los ratones, que se han sometido a ingeniería genética para expresar el gen APP humano y que forman intensas placas de amiloide y patologías de tipo enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento, no se comportan de esta manera cuando se reduce la actividad de la secretasa β por ablación genética de uno de los alelos del BACE1 (6). Por ello se presupone que los inhibidores de la actividad del BACE1 pueden ser útiles para la intervención terapéutica en caso de una AD.

Literatura

1. Hardy y col., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science* 297(5580), 353-6, 19 de julio de 2002;
2. Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu. Rev. Cell. Biol.* 10, 373-403, 1994;
3. Vassar y col., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science* 286(5440), 735, 22 de octubre de 1999;
4. Luo y col., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat. Neurosci.* 4(3), 231-2, marzo de 2001;
5. Roberds y col., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum. Mol. Genet.* 10(12), 1317-24, 1 de junio de 2001;
6. McConlogue y col., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice, *J. Biol. Chem.* 282(36), 26326, 7 de setiembre de 2007.
7. WO 2008/092 describe 2-aminoxazolinas como ligandos de TAAR1.

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades, por ejemplo de enfermedad de Alzheimer.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son los grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Los grupos alquilo inferior sustituidos por halógeno preferidos son los grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes y está unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Los grupos alcoxi preferidos son grupos de 1-4 átomos de carbono.

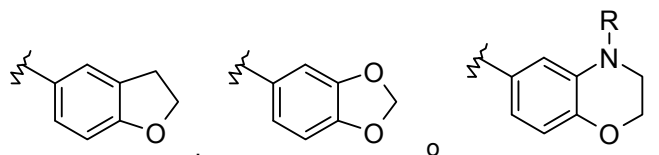
El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes para "alquilo inferior sustituido por halógeno" y está unido a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituido por halógeno preferidos son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término “halógeno” indica cloro, yodo, flúor o bromo.

El término “arilo” indica un anillo carbonado aromático de 6 - 10 eslabones, por ejemplo fenilo o naftilo.

- 5 El término “heteroarilo” indica un anillo carbonado de 6 - 10 eslabones, en el que por lo menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por N o S y en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, isoxazolilo o pirazolilo.

- 10 La expresión “o R¹ y R¹ junto con -(CH₂)₂O-, -O-CH₂-O- o -N(R)CH₂CH₂O- pueden formar un anillo de 5 ó 6 eslabones junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R es hidrógeno o alquilo inferior” indica uno de los grupos siguientes:



- 15 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca a las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo de ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

- 20 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que -X-Ar-(R³)_m ocupa la posición 3, X es un enlace y Ar es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(6-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (RS)-4-(5'-cloro-2'-fluor-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(6,2'-difluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(6,2'-difluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

- 40 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que -X-Ar-(R³)_m ocupa la posición 3, X es un enlace y Ar es heteroarilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina
 (RS)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (RS)-4-[4-fluor-3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[4-fluor-3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-etoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-fluor-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[4-fluor-3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-difluormetoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-fluor-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-[4-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-5-[3-[2-amino-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenil]-nicotinonitrilo
 30 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-5-[3-[2-amino-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenil]-nicotinonitrilo
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-fluor-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

35 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -NH- y Ar es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoxi-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-etoximetil-5-fenilamino-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoximetil-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-etoximetil-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-[3-(2-metoxi-etil)-5-fenilamino-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

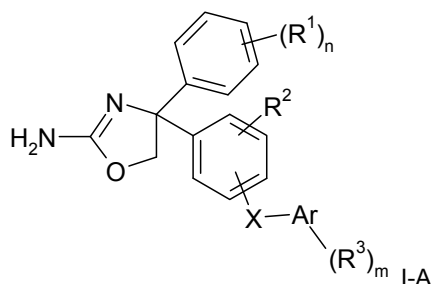
45 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -NH- y Ar es heteroarilo.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -NHC(O)- y Ar es fenilo.

50 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 4, X es un enlace y Ar es fenilo.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -O-CH₂- y Ar es fenilo.

55 Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula



en la que

R^1 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

5 R^2 es H o halógeno;

R^3 con independencia entre sí es hidrógeno, ciano, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, $-CH_2-O-$ alquilo inferior o halógeno;

X es un enlace, $-NHC(O)-$, $-NH-$, $NHCH_2-$, $-CH = CH-$ o $-O-$;

10 Ar es arilo o heteroarilo;

y en la que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3 ó 4 del anillo fenilo;

n es el número 1 ó 2;

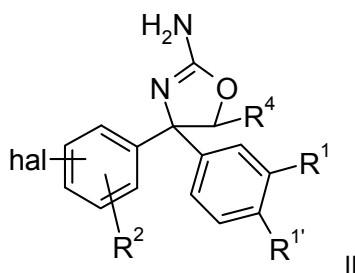
m es el número 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

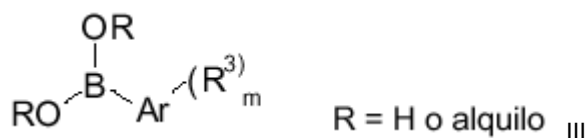
Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, que consisten en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

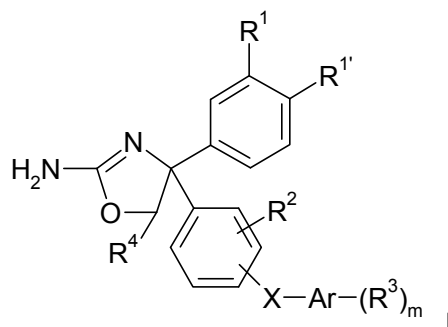


20

un ácido borónico o un éster de un compuesto de la fórmula III



para formar un compuesto de la fórmula I



25

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, hal es halógeno, por ejemplo Br o I y el grupo $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3 ó 4 del grupo fenilo y

b) si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención poseen un átomo de carbono asimétrico y por ello son capaces de existir en forma de isómeros y también en forma de mezclas racémicas y no racémicas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de la fórmula (I) así como sus mezclas racémicas y no racémicas.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas según los métodos ya conocidos en general por los expertos. Un proceso de separación de los isómeros ópticos implica el uso de cromatografía de columna en fase quiral, que se elige de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros.

Procedimientos experimentales

Generalidades

Todos los reactivos y disolventes son productos comerciales. Las soluciones líquidas sensibles al aire y a la humedad se trasvasan con una jeringuilla. El seguimiento del curso de las reacciones se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF) y/o cromatografía de líquidos + espectrometría de masas (LC-EM).

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de resonancia magnética nuclear se registran en un espectrómetro del tipo Varian Mercury Plus a 400 MHz equipado con una sonda de banda ancha PFG ATB.

Los métodos LC-EM de 5 y 10 minutos LC-EM se llevan a cabo en un módulo de separación del tipo Waters 2795 equipado con un Waters Micromass ZQ (ionización ES) y Waters PDA 2996, empleando una columna del tipo Waters XTerra MS C18 3,5 µm 2,1x50 mm.

Los gradientes se realizan empleando ácido fórmico al 0,1% en agua y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo con gradiente de 5/95 a 95/5 en el tiempo de operación indicado.

La cromatografía HPLC preparativa se realiza en un sistema Waters 2767 con una bomba de módulo binario de gradiente del tipo Waters 2525 que está conectado a un instrumento Waters Micromass ZQ (ES) o Waters 2487 DAD, empleando una columna Supelco Discovery HS C18 5,0 µm 10x21,2 mm.

Todas las cromatografías de columna se realizan con arreglo al método de Still, C., J. Org. Chem. **43**, 2923, 1978. Todos los análisis de CCF se realizan a través de gel de sílice (Merck 60 F254) y las manchas se revelan mediante visualización UV a 254 nm, previa tinción con KMnO₄ o ninhidrina.

Todas las reacciones en microondas se efectúa en un instrumento del tipo CEM Discover.

Como alternativa, los espectros de RMN-H¹ pueden registrarse en un espectrómetro del tipo Bruker AC-300 a 25°C empleando como patrones internos el TMS (tetrametilsilano) o el H¹ residual de disolventes deuterados estándar. Los espectros de masas (EM) pueden registrarse por el método de spray iónico positivo o negativo (ISP o ISN) en un instrumento del tipo Perkin-Elmer SCIEX API 300 o por el método de impacto de electrones (EI, 70 eV) en un espectrómetro del tipo Finnigan MAT SSQ 7000. Los espectros de masas de alta resolución (EM-HR) se registran por el método del nanoespray positivo (ISP) en un espectrómetro del tipo Finnigan LTQ-FTMS (7 Tesla) y se registra el promedio de 7 exploraciones (escaneos). Las rotaciones ópticas se miden en un polarímetro del tipo Perkin-Elmer 341. Los puntos de fusión se determinan en un aparato del tipo Büchi 510 y no se corrigen. Los análisis elementales se efectúan en Solvias AG, Basilea, Suiza. La cromatografía de columna puede realizarse a través de gel de sílice 60 de Merck (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina analítica puede realizarse en placas de soporte de vidrio prerrecubierto con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck y se visualizan con luz UV, fosfomolibdato de cerio (IV), ninhidrina o yodoplatinato. Los disolventes y reactivos se adquieren a Fluka AG, Merck KGaA, Aldrich® o Acros Organics y se emplean sin más purificación.

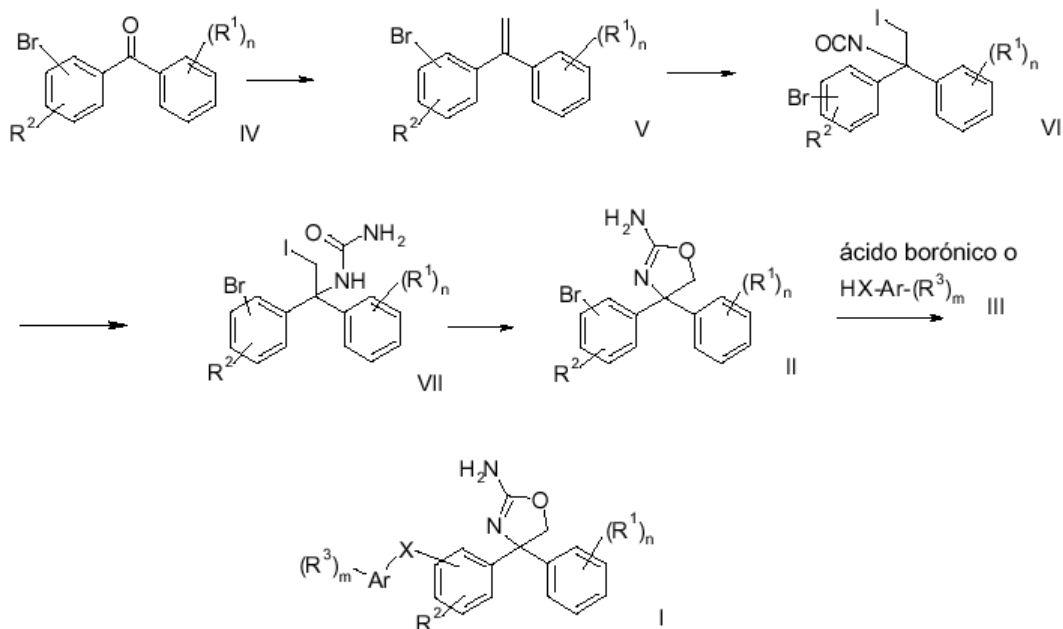
Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por un gran número de métodos de síntesis, por ejemplo los que se ilustran en los esquemas 1, 2 y 3.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis sucesiva o convergente. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas 1, 2 y 3. Las condiciones para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes ya son conocidas de los expertos en síntesis orgánica. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí descritos, a menos que se indique lo contrario.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden sintetizarse por los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales ya son conocidas por los expertos. El orden de las reacciones no se limita al descrito en los esquemas siguientes, sino que en función de los materiales de partida y de su reactividad el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que

pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos en la técnica.

Esquema 1



5

En este esquema, los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y el grupo saliente Br (que significa halógeno y que puede ser también I) y el grupo $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupan la posición 3 ó 4 del grupo fenilo. Además, el grupo $(R^1)_n$ tiene el mismo significado que R^1 y R^1 .

10

Según el esquema 1, la formación de una ilida de metiltrifenilfosfonio producida por una base fuerte, por ejemplo el butil-litio, en disolventes del tipo tetrahidrofurano o tolueno, a temperaturas entre -78°C y 0°C y posterior adición de la bromobenzofenona IV permite obtener los alquenos deseados V. El alqueno puede sintetizarse también por la olefinación de Tebbe. Tanto el método de Tebbe como el de Wittig se describen en Pine, H.S., Shen, G.S. & Hoang, H., Synthesis 1991, 165-167. Después pueden hacerse reaccionar los alquenos con una mezcla de cianato de plata e yodo en disolventes, por ejemplo en éter de dietilo o en mezclas de acetato de etilo y acetonitrilo. Los yodoisocyanatos VI resultantes pueden hacerse reaccionar en bruto con amoníaco en metanol o por otros métodos, por ejemplo pasando una corriente de amoníaco gaseoso a través de la solución reaccionante. Después puede calentarse el material resultante en solución acuosa para obtener las aminooxazolininas II. Una descripción más detallada de la síntesis de las aminooxazolininas se encontrará en los métodos generales 1 y 2. Los bromuros de arilo resultantes II pueden hacerse reaccionar con ácidos borónicos apropiados o con ésteres en condiciones de Suzuki para obtener los compuestos finales I. Una descripción más detallada de las condiciones se encontrará en los métodos generales 3, 4 & 5. Los compuestos descritos en el esquema 1 pueden aislarse y purificarse por métodos que los expertos ya conocen, por ejemplo los siguientes, pero sin limitarse a ellos: cromatografía de intercambio iónico, extracción de fase sólida, extracción líquido-líquido, cromatografía a través de gel de sílice, cristalización y cromatografía HPLC preparativa.

25

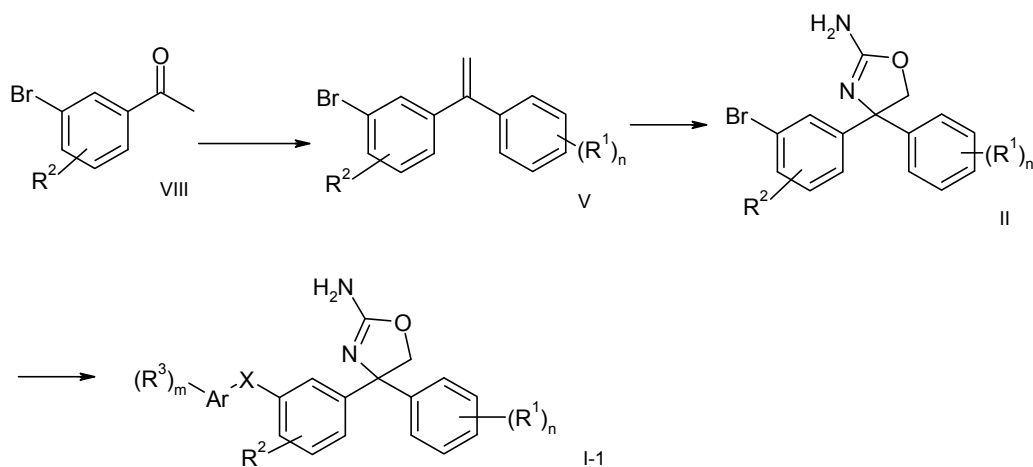
Los ácidos borónicos incluyen, pero no se limitan a: ácido 2-fluorpiridina-3-borónico, ácido 3-fluorfenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 2-fluor-3-metoxifenilborónico, ácido 5-fluorpiridina-3-borónico, ácido 2-fluor-5-metoxifenilborónico, ácido 3-fluorpiridina-4-borónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 2-fluorpiridina-5-borónico, ácido piridina-3-borónico, ácido 5-pirimidinilborónico, ácido 5-cloro-2-fluorfenilborónico, ácido 3-cianofenilborónico o ácido 5-cianopiridina-3-borónico.

30

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse también por un gran número de métodos de síntesis, entre ellos los que se ilustran en los esquemas 2 y 2a:

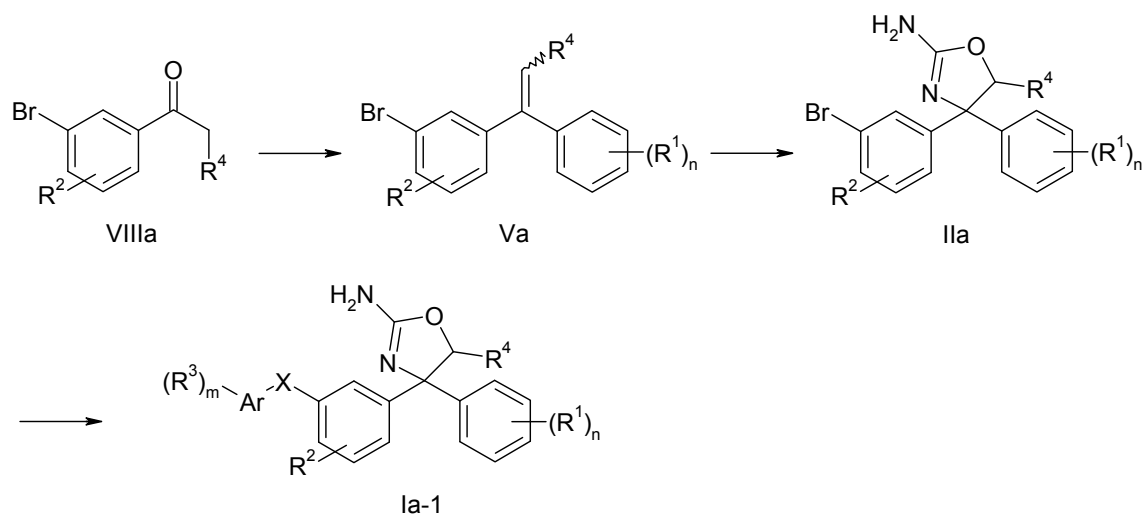
35

Esquema 2



5 en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y el grupo saliente Br significa halógeno, que también puede ser I. Además, el grupo $(R^1)_n$ tiene el mismo significado que R^1 y R^1 .

Esquema 2a

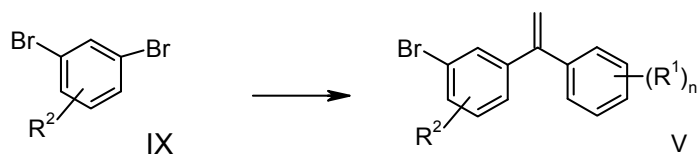


10 en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y el grupo saliente Br significa halógeno, pero también puede ser I. Además, el grupo $(R^1)_n$ tiene el mismo significado que R^1 y R^1 .

15 Según los esquemas 2 y 2a, las cetonas de la fórmula VIIIa pueden hacerse reaccionar con el correspondiente reactivo de fenil-Grignard o fenil-litio en disolventes apróticos inertes, por ejemplo el éter de dietilo o el tetrahidrofurano. Después puede calentarse a reflujo el producto en bruto de esta reacción junto con una cantidad catalítica de un ácido, p.ej. del ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente apolar, por ejemplo el benceno o el tolueno, empleando un aparato de Dean-Stark para eliminar el agua que se va produciendo. Otras condiciones adecuadas pueden incluir el uso de un agente deshidratante, por ejemplo los tamices moleculares o el sulfato magnésico. Como alternativa, la reacción puede efectuarse también calentando el material en bruto en una mezcla 5:1 de ácido acético:ácido sulfúrico. Después puede sintetizarse la aminooxazolina con arreglo a los métodos generales 1 ó 2. La reacción de Suzuki puede llevarse a cabo con arreglo a los métodos generales 3, 4 & 5 o métodos similares. Los compuestos descritos en el esquema 2 y 2a pueden aislarse y purificarse por métodos que los expertos ya conocen, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos: la cromatografía de intercambio iónico, la extracción en fase sólida, la extracción líquido-líquido, la cromatografía a través de gel de sílice, la cristalización y la cromatografía HPLC preparativa.

25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse también por un gran número de métodos sintéticos, en ellos los que se ilustran en el esquema 3.

Esquema 3



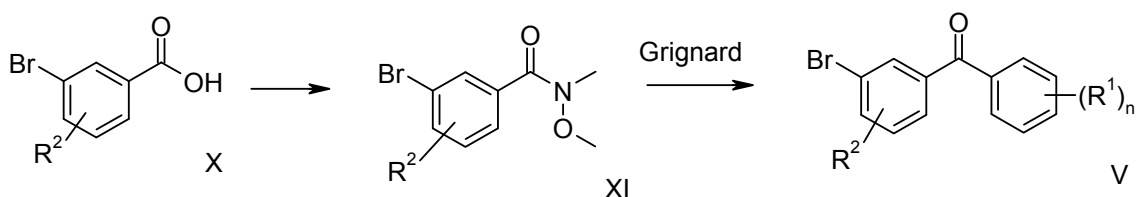
5 en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y el grupo saliente Br significa halógeno y puede ser también I. Además, el grupo $(R^1)_n$ tiene el mismo significado que R^1 y R^1 .

10 En este esquema se hace reaccionar el dibromobenceno con butil-litio en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano o el éter de dietilo. El compuesto de litio resultante se hace reaccionar a continuación con una acetofenona determinada en el mismo reactor para formar un alcohol terciario. Después puede calentarse a reflujo el producto en bruto de esta reacción junto con una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente apolar, por ejemplo el benceno o el tolueno. Aplicando estas condiciones se emplea un aparato de Dean-Stark para eliminar el agua que se va liberando para obtener el alqueno deseado. Otras condiciones idóneas podrían recurrir a un agente deshidratante idóneo, por ejemplo los tamices moleculares o el sulfato magnésico. Como alternativa, la reacción puede efectuarse también calentando el material en bruto en una mezcla 5:1 de ácido acético:ácido sulfúrico. Después puede sintetizarse la aminooxazolona con arreglo a los métodos generales 1 ó 2.

15 Las acetofenonas y benzofenonas que no sean productos comerciales pueden sintetizarse por los métodos descritos en el esquema 4 o por otros métodos que los expertos en síntesis orgánica ya conocen.

20

Esquema 4



25 en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y el grupo saliente Br significa halógeno y también puede ser I. Además, el grupo $(R^1)_n$ tiene el mismo significado que R^1 y R^1 .

30 La obtención de los cloruros de acilo empleando un reactivo del tipo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo y posterior formación de amida de Weinreb aplicando condiciones estándar, por ejemplo trietilamina/diclorometano. Las amidas pueden hacerse reaccionar con compuestos organometálicos, por ejemplo el metil-Grignard, fenil-Grignard o fenil-litio, en disolventes apróticos inertes, tales como el tetrahidrofurano o el éter de dietilo, para obtener las cetonas deseadas. Las descripciones detalladas se encontrarán a continuación.

35 Métodos generales para la síntesis de aminooxazolinas de la fórmula II (compuestos intermedios o bloques de síntesis) a partir de bifenil-alquenos

Método general 1

Se añade a temperatura ambiente (aprox. 1,5 h) una solución saturada de yodo (1 eq.) en éter de dietilo (1 g/5 ml) a una suspensión de alqueno (1 eq.) y cianato de plata (1 eq.) en éter de dietilo (1 g/150 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una noche, después se separa el yoduro de plata por filtración. Se añade amoníaco acuoso en un gran exceso a la solución marrón y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se evapora el disolvente, se suspende el material en bruto en agua destilada (20 ml), se calienta a reflujo durante 1 h. Se concentra la solución, se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol (1:1) y se introduce en un cartucho SCX. En primer lugar se lava el material en bruto con diclorometano/metanol 1:1 y después se eluye con amoníaco en metanol (solución 2,0 M), obteniéndose el producto deseado. Se recupera en general un sólido blanco en rendimientos comprendidos entre 30 y 40%.

Método general 2

Se añade por goteo a 0°C (aprox. 25 min) una solución saturada de yodo (1,1 eq.) en acetato de etilo (aprox. 25 ml/g de yodo) a una suspensión de alqueno (1,0 eq.) y cianato de plata (1,2 eq.) en una mezcla 2:1 de acetonitrilo/acetato de etilo (aprox. 1 g/14 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h, después se separan los

50

sólidos por filtración. Se evapora el disolvente. Se suspende el material en bruto en un gran exceso de amoníaco acuoso, se agita a temperatura ambiente durante aprox. 4 h y se calienta a reflujo durante aprox. 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se extrae con diclorometano, se concentra y se introduce en un cartucho SCX. Se purifica el compuesto eluyendo en primer lugar con diclorometano/metanol 1:1 y después con amoníaco en metanol (solución 2,0 M), obteniéndose el producto deseado. Se recupera en general un sólido blanco en rendimientos comprendidos entre 50 y 70%.

Métodos generales para la condensación de Suzuki a partir del compuesto intermedio (bloque de síntesis) II para obtener los compuestos deseados de la fórmula I

Método general 3

Se introduce en un tubo de microondas una solución desgasificada de aminooxazolina (1 eq.) en etanol/tolueno 1:1 (2 ml para 0,30 mmoles), en dicho tubo se había depositado un ácido aril-borónico o un éster determinado (2 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.). Entonces se añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1 eq.), se sella el tubo y se coloca en un reactor de microondas, donde se calienta a 110°C durante 25 minutos (potencia máx. = 150 W). Una vez finalizada la reacción se añade agua (1 ml para 0,3 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se separa la fase orgánica y se introduce en un cartucho SCX. Se pasa a través de la columna una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol para quitar las impurezas y se eluye la biaril-aminooxazolina con amoníaco en metanol (solución 2,0 M). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa o por cromatografía a través de gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol 0-5%).

Método general 4 (para el ácido cloroaril-borónico o sus ésteres)

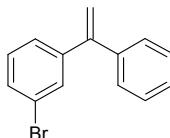
En un tubo de microondas se introduce una solución desgasificada de aminooxazolina (1 eq.) en etanol/tolueno = 1:1 (2 ml para 0,30 mmoles), en el que previamente se han depositado un ácido aril-borónico determinado o un éster del mismo (1,2 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.). Después se añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 eq.), se sella el tubo y se coloca en un reactor de microondas, donde se calienta a 110°C 25 minutos (potencia máx. = 150 W). Una vez finalizada la reacción se añade agua (1 ml para 0,30 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se separa la fase orgánica y se introduce en un cartucho SCX. Se pasa una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol a través de la columna para eliminar las impurezas y se eluye la biaril-aminooxazolina con amoníaco en metanol (solución 2,0 M). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa o por cromatografía a través de gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol 0-5%).

Método general 5

Se introduce en un tubo una solución desgasificada de aminooxazolina (1 eq.) en dimetoxietano (2 ml para 0,30 mmoles), en dicho tubo se ha depositado previamente una mezcla de ácido aril-borónico o un éster del mismo (1,2 eq.) y carbonato sódico (solución acuosa 1 M, 2,3 eq.); después se añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 eq.); se sella el tubo y se calienta a 85°C durante una noche. Una vez finalizada la reacción se añade agua (~1 ml para 0,30 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se separa la fase orgánica y se introduce en un cartucho SCX. Se pasa una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol a través de la columna para eliminar las impurezas y se eluye la biaril-aminooxazolina con amoníaco en metanol (solución 2,0 M). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa o por cromatografía a través de gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol 0-5%).

Obtención del bloque de síntesis (compuesto intermedio) A

(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-3-(1-fenil-vinil)-benceno [29265-79-0]



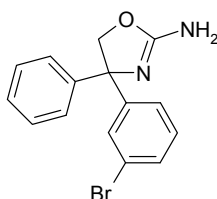
A una solución de 3-bromobenzofenona (2,2 g, 8,5 mmoles, 1 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano seco se le añade a 0°C en atmósfera de N₂ una solución del reactivo de Tebbe en tolueno (17 ml de una solución 0,5 M, 8,5 mmoles, 1 eq.) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Pasados 20 min se analiza la mezcla reaccionante por CCF (ciclohexano/ acetato de etilo 2%), que indica la conversión completa en el producto deseado. Se añade éter de dietilo (50 ml) y para interrumpir la reacción se añaden unas gotas de una solución acuosa 0,1 M de NaOH. Se seca la mezcla con sulfato magnésico, se filtra a través de un lecho de Celite y se concentra. Se tritura el sólido formado con ciclohexano y se filtra; se recoge la solución y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 2,02 g de del producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 91%).

Masa (calculada) C₁₄H₁₁Br [259] MH⁺ no se observa.

LC Rt = 3,28, (método de 5 min) 91%

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 5,46 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,51 (m, 1H)

(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

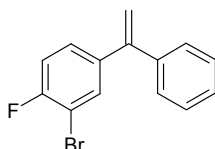


- Se vierte lentamente (aprox. 1,5 h) una solución saturada de yodo (2,79 g, 11 mmoles, 1 eq.) en 20 ml de éter de dietilo sobre una mezcla de 1-bromo-3-(1-fenil-vinil)-benceno (2,8 g; 11 mmoles, 1 eq.) y cianato de plata (1,6 g; 11 mmoles, 1 eq.) en 50 ml de éter de dietilo. Se agita la mezcla marrón a temperatura ambiente durante una noche. Se separa por filtración el yoduro de plata formado. Se añade amoníaco acuoso (solución del 25%, 20 ml) a la solución del éter de dietilo y se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h; se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación del compuesto intermedio urea. Se evapora el disolvente, se suspende el material en bruto en 20 ml de agua y se calienta a reflujo durante 1 h. Se concentra la mezcla acuosa; se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol = 1:1 (10 ml) y se filtra en un cartucho SCX (20 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol (100 ml) y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (2 x 50 ml). Se obtienen 1,39 g de producto en forma de sólido blanco (rendimiento = 40%). Masa (calculada) C₁₅H₁₃BrN₂O [317]; (hallada) [M+H⁺] = 318. LC Rt = 2,12, (método de 10 min) 99%. RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 4,64 (m, 2H), 5,39 (ancha s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,59 (t, 1H).

15

Obtención del bloque de síntesis B

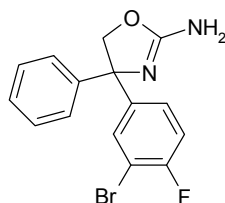
Síntesis de la 4-(4-fluor-3-bromofenil)-4-(fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
2-bromo-1-fluor-4-(1-fenil-vinil)-benceno



- Se añade por goteo a 0°C y en atmósfera de gas inerte una solución de 4-fluor-3-bromoacetofenona (3,0 g, 13,8 mmoles, 1 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano seco a una solución de bromuro de fenil-magnesio (15 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 15,2 mmoles, 1,1 eq.) en 40 ml de tetrahidrofurano seco. Se agita la mezcla reaccionante durante 4 h dejando que se caliente a temperatura ambiente. Se analiza por CCF (ciclohexano/acetato de etilo 2%), la cual indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se trata la solución con agua, hasta que cesa el desprendimiento de gas y se añade ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH = 5. Se añade éter de dietilo (20 ml) y se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelven el material en bruto (alcohol terciario) y una cantidad catalíticamente suficiente del ácido p-toluenosulfónico en 100 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h (empleando un aparato de Dean-Stark). Se analiza la mezcla reaccionante por CCF (ciclohexano/acetato de etilo 3%), la cual indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano solo. Se obtienen 2,1 g del producto deseado en forma de líquido (rendimiento = 55%). Masa (calculada) C₁₄H₁₀BrF [277] MH⁺ no se observa. LC Rt = 3,03, 94% (método de 5 min). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 5,43(d, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,54 (m, 1H).

35

(RS)-4-(4-fluor-3-bromofenil)-4-(fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- Se añade por goteo a 0°C (25 min) una solución de yodo (2,09 g, 8,27 mmoles, 1,1 eq.) en 65 ml de acetato de etilo a una suspensión de 2-bromo-1-fluor-4-(1-fenil-vinil)-benceno (2,1 g, 7,52 mmoles, 1,0 eq.) y cianato de plata (1,35 g, 9,03 mmoles, 1,2 eq.) en una mezcla de 19 ml de acetonitrilo y 9 ml de acetato de etilo. Una vez finalizada la adición, se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, la cual indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se filtra la mezcla y se concentra la solución a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 50 ml de una solución de hidróxido amónico y se agita a temperatura ambiente durante 4 h y a 60°C durante una noche.

45

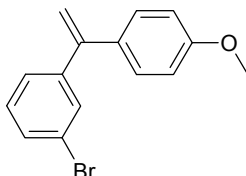
Se enfría la suspensión y se filtra el producto precipitado, se lava con agua y se seca con vacío. Se obtienen 1,9 g del producto deseado en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 75%).

Masa (calculada) $C_{15}H_{12}BrFN_2O$ [335]; (hallada) $[M+H]^+$ = 336. LC Rt = 1,30, (método de 10 min) 99%.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 4,04 (ancha s, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H).

Obtención del bloque de síntesis C

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-metoxi-benceno [34564-85-7]

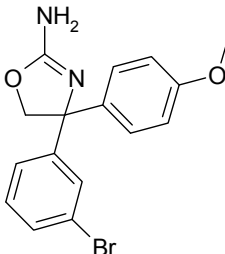


Se añade a temperatura ambiente el 4-bromoanisol (2,2 ml, 0,017 moles) en éter de dietilo (10 ml) a una mezcla de virutas de magnesio (0,5 g, 0,02 moles) en éter de dietilo (5 ml). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se añade por goteo una solución de 3-bromoacetofenona (3,4 g, 0,017 moles) en éter de dietilo, lo cual provoca un reflujo suave. Después de 3 h de ebullición a reflujo se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa en el producto deseado. Se trata la mezcla con una solución 1 N de HCl (20 ml). Se añade acetato de etilo (20 ml) y se separa la fase acuosa. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad con vacío. Se disuelve el material en bruto en tolueno (10 ml), se le añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (30 mg) y se calienta a reflujo durante 3 h. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (3,7 g, 74%).

$C_{15}H_{13}BrO$ Masa (calculada) [289]; (hallada) $[M+H]^+$ = 290/2. LC Rt = 2,98 (método de 5 min, 215 nm).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 3,83 (s, 3H), 5,38 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,18-7,43 (m, 4H), 7,43-7,51 (m, 2H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



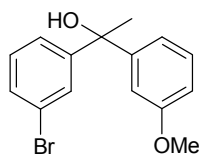
Se añade por goteo una solución de yodo (3,35 g, 13,2 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (2,28 g, 15 mmoles), 1-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-metoxi-benceno (3,7 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) y acetato de etilo (15 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que la LC-EM indica la conversión completa del material de partida; se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade amoníaco acuoso (del 25 %, 80 ml) al aceite. Se forma una goma amarilla, que se agita a temperatura ambiente durante 15 min y después a 105°C durante 3 h. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml), se seca la fase orgánica y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en una columna SCX de absorción-desorción; se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol = 1:1 (10 ml), se filtra en un cartucho SCX (20 g) y se lava con una mezcla de diclorometano/metanol (100 ml). Se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (2 x 50 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla (3,17 g, 76%).

$C_{16}H_{15}BrN_2O_2$ Masa (calculada) [347]; (hallada) $[M+H]^+$ = 349/50. LC Rt = 1,38 (método de 5 min, 215 nm).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 3,78 (s, 3H), 4,69 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).

Obtención del bloque de síntesis D

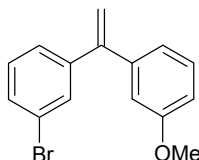
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-(3-bromo-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-etanol



En un aparato seco, formado por un matraz de 3 bocas de 500 ml, embudo de decantación y condensación de reflujo, se introduce el éter de dietilo (40 ml) sobre virutas de magnesio (2,9 g, 120 mmoles) depositadas previamente. Después se añaden 5 ml de una solución de 3-bromoanisol (19,6 g, 105 mmoles) en éter de dietilo (30 ml) y una gota de bromo. La reacción exotérmica se inicia de inmediato y la solución de bromoanisol se añade a una velocidad tal que se mantenga un reflujo suave de la mezcla reaccionante (25 min). Una vez finalizada la adición, se agita la solución turbia de Grignard de color ligeramente marrón, a temperatura ambiente durante 20 min más. Se añade por goteo durante 30 min una solución de 3-bromoacetofenona (19,9 g, 100 mmoles) en éter de dietilo (30 ml), manteniendo la mezcla reaccionante en ebullición suave. Una vez finalizada la adición se mantiene la mezcla a reflujo durante 2,5 h más, se enfría en un baño de hielo y se trata cuidadosamente con HCl 0,5 N frío. Se diluye con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (31 g, rendimiento cuantitativo), que se emplea, tal cual, para el paso siguiente.

15 $C_{15}H_{15}BrO_2$ Masa (calculada) [306/8]; (hallada) $[M\text{-agua} + H^+]$ = 289/91. LC Rt = 2,37, 59% (método de 5 min, 215 nm).
 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,69 (s, 3H), 5,84 (s, OH), 6,73 (dd, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,57 (t, 1H). Restos de acetato de etilo, pureza según RMN = aprox. 85%.

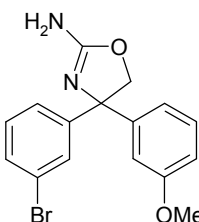
20 1-bromo-3-(1-(3-metoxi-fenil)-vinil)-benceno [28358-69-2]



En un aparato Dean-Stark se calienta a reflujo durante 4 h una solución de 1-(3-bromo-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-etanol (31 g, aprox. 100 mmoles) en tolueno (250 ml) con ácido para-toluenosulfónico (200 mg). Después de que la CCF haya indicado que el material de partida se ha consumido por completo, se deja enfriar la solución, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía flash (100 g gel de sílice, gradiente: de ciclohexano 100% a acetato de etilo al 4% en ciclohexano, cantidad de eluyente aprox. 1 l, Rf = 0,25 con acetato de etilo al 4 % en ciclohexano), obteniéndose un aceite amarillo (17,8 g, 62% en el total de los 2 pasos).

25 $C_{15}H_{13}BrO$ Masa (calculada) [288/290]; (hallada) $[M+H^+]$ = 289/91. LC Rt = 3,03, 64% (método de 5 min, 215 nm).
 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,73 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,54 (d, 1H); pureza según RMN > 95%.

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

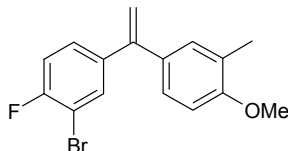


Se añade por goteo durante 25 min una solución de yodo (1,65 g, 6,7 mmoles) en acetato de etilo (25 ml) a una mezcla de 1-bromo-3-(1-(3-metoxi-fenil)-vinil)-benceno (1,75 g, 6,1 mmoles) y cianato de plata en acetonitrilo (30 ml) y acetato de etilo (15 ml), enfriada en un baño de hielo. Una vez finalizada la adición, se agita la suspensión reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min más, entonces la CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite gris oscuro. Se añaden al aceite 25 ml de amoníaco acuoso (del 25%), se agita la mezcla, se calienta a 70°C durante 30 min, después se mantiene a temperatura ambiente durante una noche. El análisis LC-EM indica entonces que el compuesto intermedio urea se ha convertido totalmente en la aminooxazolina deseada. Se filtra la suspensión reaccionante, se mantiene el sólido a reflujo en tolueno (20 ml) durante 10 min, se filtra en caliente (para separar el yoduro de plata residual, que no se ha disuelto) y se deja enfriar el líquido filtrado a temperatura ambiente, después se enfría a -10°C durante 1 h. Se separa por filtración el sólido cristalino amarillo pálido y se seca en un evaporador rotatorio, obteniéndose la 4-(3-bromo-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (1,2 g, 57%).

45 $C_{16}H_{15}BrN_2O_2$ Masa (calculada) [346/8]; (hallada) $[M+H^+]$ = 347/9. LC Rt = 1,33, 96% (método de 5 min, 215 nm).
 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,69 (s, 3H), 4,63 (dd, 2H), 6,30 (br, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,58 (t, 1H).

Obtención del bloque de síntesis E

(RS)-4-(4-fluor-3-bromofenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-1-metoxi-2-metil-benceno



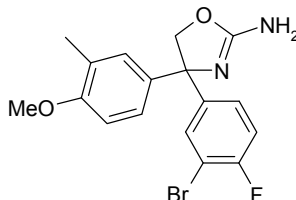
5 En atmósfera de gas inerte se añade por goteo 8 ml de una solución de 4-bromo-2-metilanol (5,22 g, 26 mmoles, 1,1 eq.) en 40 ml de éter de dietilo seco a una mezcla de virutas de magnesio (700 mg, 28,8 mmoles, 1,2 eq.) en 5 ml de éter de dietilo seco. Se añade una gota de bromo para iniciar la reacción y se observa desprendimiento de gas. Se añade el resto de la solución de 4-bromo-2-metilanol (32 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se enfría la solución a 0°C y se le añade una solución de 4-fluor-3-bromoacetofenona en 40 ml de éter de dietilo seco; se agita la mezcla dejando calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Se analiza la solución por CCF (ciclohexano/acetato de etilo 6%), que indica que el material de partida se ha consumido. Se trata la solución con agua, hasta que cesa el desprendimiento de gas y entonces se añade HCl 1N hasta alcanzar un pH = 5. Se forman dos fases, se separan; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelven el material en bruto (alcohol terciario) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en 100 ml de tolueno (aparato Dean-Stark) y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. Se analiza la solución por CCF (ciclohexano/acetato de etilo 6%), la cual indica que el material de partida se ha consumido pero que se han formado muchos productos secundarios. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente (ciclohexano/acetato de etilo 0-4%). Se obtienen 1,65 g de producto en forma de líquido (20%).

Masa (calculada) C₁₆H₁₄BrFO [321] M-H⁺ no se observa.

LC Rt = 3,15, (método de 5 min).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,21 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,29(s, 1H), 5,38 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,24 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 90%.

(RS)-4-(4-fluor-3-bromofenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



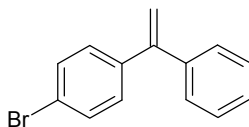
30 Se añade por goteo (25 min) a 0°C una solución de yodo (1,43 g, 5,65 mmoles, 1,1 eq.) en 52 ml de acetato de etilo a una suspensión de 4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-1-metoxi-2-metil-benceno (1,65 g, 5,14 mmoles, 1,0 eq.) y cianato de plata (923 mg, 6,16 mmoles, 1,2 eq.) en acetonitrilo/acetato de etilo (14 ml/7 ml). Una vez finalizada la adición se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, la cual indica que el material de partida se ha consumido. Se filtra la mezcla y se concentra la solución resultante a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 50 ml de una solución de hidróxido amónico y se agita a temperatura ambiente durante 4 h y a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano a la suspensión y se separan las dos fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente diclorometano/metanol 0-2%. Se obtienen 1,1 g del producto deseado en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 57%).

Masa (calculada) C₁₇H₁₆BrFN₂O₂ [379]; (hallada) [M+H⁺] = 380. LC Rt = 2,17, (método de 10 min), pureza = 95% UV.

40 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,17 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,64 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Obtención del bloque de síntesis F

(RS)-4-(4-bromofenil)-4-(fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-4-(1-fenil-vinil)-benceno [4333-76-0]



45 En atmósfera de gas inerte se añade a temperatura ambiente durante 1,5 horas una solución de 4-bromoacetofenona (10,0 g, 50,2 mmoles) en 130 ml de éter de dietilo seco a una solución de fenil-litio (30,7 ml de

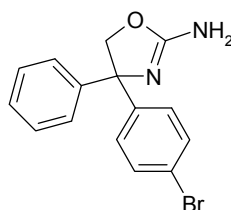
una solución 1,8 M en éter de dibutilo, 55,2 mmoles) en 70 ml de éter de dietilo seco. Se agita la mezcla reaccionante calentándola a reflujo durante 3 horas y después se analiza por LC-EM, la cual indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se trata la mezcla reaccionante con agua (500 ml), hasta que cesa el desprendimiento de gas y se le añade HCl 1 N (31 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se emplea el producto en bruto sin ninguna purificación más. En un matraz equipado con un aparato de Dean-Stark se calienta a 120°C durante 6 h una solución del material en bruto (1-(4-bromo-fenil)-1-fenil-etanol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en tolueno (100 ml). Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, la cual indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 98:2), obteniéndose 11 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 84%).

Masa (calculada) C₁₄H₁₁Br [259] M-H⁺ no se observa.

LC Rt = 3,32, (método de 5 min); pureza = 85%.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,38 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,14 (d, 2H), 5,38 (d, 2H).

(RS)-4-(4-bromofenil)-4-(fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis F)



Se añade lentamente (3 h) una solución saturada de yodo (4,89 g, 19,3 mmoles) en 45 ml de éter de dietilo a una suspensión de 1-bromo-4-(1-fenil-vinil)-benceno (5,0 g; 19,3 mmoles) y cianato de plata (2,89 g; 19,3 mmoles) en 5 ml de éter de dietilo. Se agita la mezcla marrón a temperatura ambiente durante una noche, se filtra y se añaden 20 ml de una solución acuosa de amoníaco al 25 % a la solución etérea. Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h, se evapora el éter de dietilo a presión reducida y se agita la suspensión acuosa restante calentándola a reflujo durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se recogen las fracciones orgánicas, se concentran y se purifican por SCX, lavando el material en bruto con una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol y realizando la elución del producto con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 2,44 g del producto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 39%).

Se purifican 100 mg de producto por HPLC preparativa para emplearlos en el ensayo enzimático.

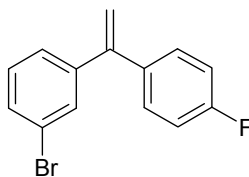
Masa (calculada) C₁₅H₁₃BrN₂O [317]; (hallada) [M+H⁺] = 318. LC Rt = 1,87, (método de 10 min); pureza = 100%.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 8,17 (s, 1H); 7,47 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 4,73 (s, 2H).

Obtención del bloque de síntesis G

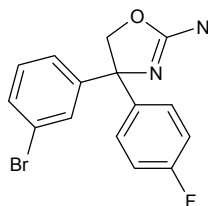
(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(4-fluorfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

1-bromo-3-[1-(4-fluorfenil)-vinil]-benceno



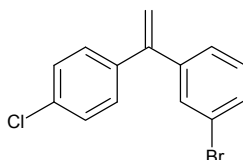
En atmósfera de gas inerte se añade por goteo a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 21 ml, 33,5 mmoles, 1,16 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (3,8 ml, 31,8 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca que se agita a -78°C durante 30 min. Se añade por goteo una solución de 4'-fluor-acetofenona (3,5 ml, 28,9 mmoles, 1,0 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución saturada de cloruro amónico y agua. Entonces se añade HCl 2 N HCl para conseguir pH = 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material residual (alcohol terciario) en una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (10 ml de ácido acético, 0,3 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h; entonces se analiza por LC-EM, que indica la formación completa del producto deseado. Se trata la solución con hielo y se añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de líquido (5,89 g, rendimiento = 73%). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,47 (m, 2H); 7,27 (m, 4H); 7,04 (m, 2H); 5,45 (m, 2H).

(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(4-fluorfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis G)



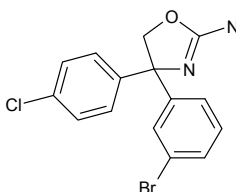
- Se añade por goteo (~ 20 min) a 0°C una solución de yodo (5,93 g, 23,38 mmoles, 1,1 eq.) en 80 ml de acetato de etilo a una suspensión de 1-bromo-3-[1-(4-fluorfenil)-vinil]-benceno (5,89 g, 21,26 mmoles, 1 eq.) y cianato de plata (3,82 g, 25,51 mmoles, 1,2 eq.) en una mezcla de 57 ml de acetonitrilo y 21 ml de acetato de etilo. Una vez finalizada la adición se analiza la mezcla reaccionante por CCF, que indica que el doble enlace se ha consumido. Se filtra la mezcla y se concentra la solución a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 170 ml de una solución de hidróxido amónico, se añaden 70 ml de agua y se agita la mezcla a 60°C durante 4 h. Se añade diclorometano a la suspensión y se separan las dos fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente (diclorometano/metanol 0-2%). Se lava el sólido con éter de dietilo, obteniéndose 1,24 g del producto deseado en forma de sólido blanco (rendimiento = 17%).
- Masa (calculada) C₁₅H₁₂BrFN₂O [335]; (hallada) [M+H⁺] = 335-337. LC Rt = 1,28 min (método de 5 min); pureza = 89%. RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,59 (t, 1H); 7,40 (m, 4H); 7,25 (m, 1H); 7,11 (m, 2H); 6,32 (bs, 2H); 4,65 (m, 2H).

- 15 Obtención del bloque de síntesis H
(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-3-[1-(4-clorofenil)-vinil]-benceno



- En atmósfera de gas inerte se añade a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 18,7 ml, 29,9 mmoles, 1,16 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (3,4 ml, 28,4 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca, que se agita a -78°C durante 30 min. Se añade por goteo una solución de 4'-cloro-acetofenona (3,4 ml, 25,8 mmoles, 1,0 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después se añade agua. Se añade ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH = 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material en bruto en una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (10 ml de ácido acético, 0,3 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h; entonces se analiza por LC-EM, que indica la formación completa del producto deseado. Se trata la solución con hielo y se añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de líquido amarillo pálido (4,61 g, rendimiento = 61%).
- RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,47 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,23 (m, 4H); 5,48 (m, 2H).

- 35 (RS)-4-(3-bromofenil)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis H)



- Se añade por goteo a 0°C (~ 20 min) una solución de yodo (4,39 g, 17,30 mmoles, 1,1 eq.) en 80 ml de acetato de etilo a una suspensión de 1-bromo-3-[1-(4-clorofenil)-vinil]-benceno (4,61 g, 15,73 mmoles, 1 eq.) y cianato de plata (2,82 g, 18,87 mmoles, 1,2 eq.) en una mezcla de 38 ml de acetonitrilo y 18 ml de acetato de etilo. Una vez finalizada la adición se analiza la mezcla reaccionante por CCF, que indica que el doble enlace se ha consumido. Se filtra la mezcla y se concentra la solución a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 125 ml de una solución de hidróxido amónico, se añaden 50 ml de agua y se agita la mezcla a 60°C durante 4 h. Se añade diclorometano a la suspensión y se separan las dos fases, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con

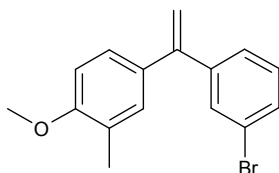
eluyendo con un gradiente (diclorometano/metanol 0-2%). Se lava el sólido con éter de dietilo, obteniéndose 1,41 g del producto deseado en forma de sólido amarillo-marrón (rendimiento = 25%).

Masa (calculada) $C_{15}H_{12}BrClN_2O$ [351]; (hallada) $[MH^+] = 352$. LC Rt = 1,38 min (método de 5 min); pureza = 92%. RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 7,59$ (t, 1H); 7,38 (m, 6H); 7,24 (m, 1H); 6,33 (bs, 2H); 4,64 (m, 2H).

5

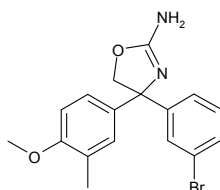
Obtención del bloque de síntesis I

(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-metoxi-2-metil-benceno



- 10 En un aparato seco, formado por un matraz de 3 bocas de 250 ml, embudo de decantación y condensador de reflujo, se añade el tetrahidrofurano (5 ml) a virutas de magnesio (330 mg, 13,56 mmoles). Después se añaden 5 ml de una solución de 4-bromo-2-metilanol (2,5 g, 12,43 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y después una gota de bromo. La reacción exotérmica se inicia de inmediato y se añade la solución del 4-bromo-2-metilanol a una velocidad tal que se mantenga un reflujo suave de la mezcla reaccionante (25 min). Una vez finalizada la adición, se agita la solución de Grignard turbia, ligeramente marrón, a 40°C durante 2 h más. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo durante 30 min una solución de 3-bromoacetofenona (1,42 ml, 11,3 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml).
15 Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla durante una noche, después se enfría en un baño de hielo y se trata cuidadosamente con HCl 0,5 N frío. Se diluye con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo (50 ml). Se seca la fase orgánica (sulfato magnésico), se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material residual (alcohol terciario) en una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (4 ml de ácido acético, 0,12 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h; entonces se analiza por LC-EM, que indica la formación completa del producto deseado. Se trata la solución con hielo y se añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 1,9 g del producto deseado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 55%).
20 Masa (calculada) $C_{16}H_{15}BrO$ [303] $M-H^+$ no se observa.
LC Rt = 3,05 min (método de 5 min).
RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 2,23$ (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,35 (s, 1H); 5,43 (s, 1H); 6,80 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,21 (m, 1H);
25 7,28 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,53 (m, 1H).
30

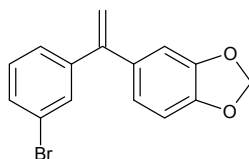
(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis I)



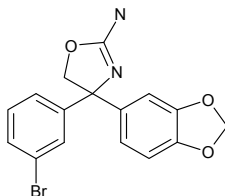
- 35 Se añade por goteo durante 25 min una solución de yodo (1,92 g, 7,59 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-metoxi-2-metil-benceno (2,1 g, 6,9 mmoles) y cianato de plata (1,24 g, 8,28 mmoles) en acetonitrilo (19 ml) y acetato de etilo (9 ml), enfría en un baño de hielo. Una vez finalizada la adición, se agita la suspensión reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min más y entonces la CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite gris oscuro. Se añaden al aceite 50 ml de amoníaco acuoso (del 25%), se agita la mezcla y se calienta a 60°C durante 4 horas. En este momento, la LC-EM indica que el compuesto intermedio urea se ha convertido por completo en la aminooxazolina deseada. Se añade diclorometano (40 ml) al material en bruto y se separan las dos fases. Se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente 0-2%), obteniéndose 1,0 g del producto deseado en forma de goma amarilla (40%).
40
45 Masa (calculada) $C_{17}H_{17}BrN_2O_2$ [361]; (hallada) 361, 363 ($M+H^+$). LC Rt = 1,32 min (método de 5 min).
RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 2,17$ (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,66 (d, 1H); 4,76 (d, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,51 (m, 1H).

50 Obtención del bloque de síntesis J

(RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
5-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-benzo[1,3]dioxol



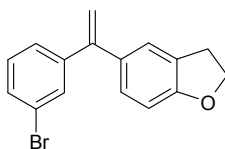
- A una mezcla de virutas de magnesio (440 mg, 0,01 moles, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añade el 4-bromo-1,2(metilenodioxo)benceno (3,1 g, 0,01 moles, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y bromo (0,5 ml). Se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade por goteo una solución de 3-bromoacetofenona (3,0 g, 0,01 moles, 1 eq.) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se calienta a reflujo. Pasadas 3 horas se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa en el producto deseado. Se trata la mezcla con una solución 1 M de HCl (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml), se seca (sulfato sódico) y se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el material en bruto en tolueno (30 ml) y se le añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h (empleando una trampa Dean-Stark para el agua). Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (3,7 g, 80%); masa (calculada) $C_{15}H_{11}BrO_2 = [303]$; (hallada) $[M+H^+] = 303$; LC Rt = 2,92 min (método de 5 min). RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 5,36$ (d, 2H), 5,97 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,47 (m, 2H).
- (RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis J).



- Se añade por goteo una solución de yodo (6,0 g, 23 moles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (77 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (4,0 g, 26 mmoles, 1,2 eq.), 5-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-benzo[1,3]dioxol (6,7 g, 22 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (55 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, en este momento la LC-EM indica la conversión completa del material de partida. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite el amoníaco acuoso (solución al 25%, 50 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y después a 80°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml) y se filtra en un cartucho SCX (50 g), se purifica el material eluyendo en primer lugar con diclorometano/metanol (1:1) y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M amoníaco en metanol. Se obtienen 5,0 g de producto en forma de sólido blanco (rendimiento = 62%). Masa (calculada) $C_{16}H_{13}BrN_2O_3 [361]$; (hallada) $[M+H^+] = 363$. LC Rt = 1,32 min (método de 5 min) 99%. RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 4,58$ (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,26 (bs, 2H), 6,78-6,93 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,57 (s, 1H).

Obtención del bloque de síntesis K

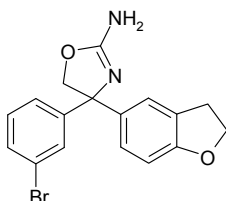
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina 5-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2,3-dihidro-benzofurano



- En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a -78°C una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano (22,3 ml, 35,7 mmoles, 1,16 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (8,0 g, 33,9 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano seco y se agita la mezcla durante 20 min. Pasado este tiempo se añade durante 10 minutos una solución de 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etanona (5,0 g, 30,8 mmoles, 1,0 eq., obtenido del modo descrito en el esquema 4) en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se sigue agitando la solución resultante durante 45 min. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa en el producto deseado. Se añaden 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se retira el baño de enfriamiento. Se vierte la mezcla sobre 100 ml de una mezcla 1:1 de éter de diisopropilo/agua. Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se disuelve el aceite en 10 ml de ácido acético. Se añaden 0,3 ml de ácido sulfúrico del 98% y se agita la solución oscura a temperatura ambiente. Pasados 30 min, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se vierte hielo triturado sobre la mezcla reaccionante, que después se extrae con diclorometano. Se recoge la fracción orgánica, se lava con agua, una solución de bicarbonato sódico y se seca con

sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 3,5 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 38%). Masa (calculada) $C_{16}H_{13}BrO$ [301]; (hallada) $[M+H]^+$ = 302. LC Rt = 2,97 min (método de 5 min) 92%.

5 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis K)



Con arreglo al método general 2, se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 5-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2,3-dihidro-benzofurano (3,5 g, 11,6 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen).

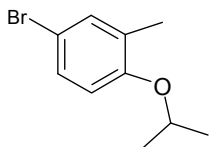
10 Por purificación en columna SCX se obtienen 1,5 g de producto (37%).

Masa (calculada) $C_{17}H_{15}BrN_2O_2$ [359]; (hallada) $[M+H]^+$ = 360. LC Rt = 1,33 min (método de 5 min) 85%.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,09 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,58 (m, 2H), 6,20 (ancha s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

15 Obtención del bloque de síntesis L

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
4-bromo-1-isopropoxi-2-metil-benceno



A una solución de 3-bromocresol (7,0 g, 37,4 mmoles, 1,0 eq.) en 20 ml de sulfóxido de dimetilo seco se le añade carbonato potásico anhidro (10,3 g, 74,8 mmoles, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Pasado este tiempo se añade el yoduro de isopropilo (7,6 g, 44,9 mmoles, 1,2 eq.) y se sigue agitando la mezcla resultante a 60°C durante 16 horas. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM que indica una conversión >90% en el producto deseado. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se añaden 100 ml de agua y se extrae la mezcla con diclorometano. Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 7,0 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 81%).

25 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 81%).

Masa (calculada) $C_{10}H_{13}BrO$ [229].

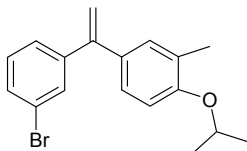
LC Rt = 2,83 min (método de 5 min) 98%.

Rf = 0,85 (ciclohexano/acetato de etilo 80:20).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,32 (d, 6H), 2,17 (s, 3H), 4,46 (sept, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

30

4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-isopropoxi-2-metil-benceno

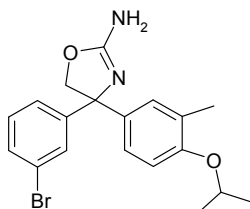


A una suspensión de virutas de magnesio (811 mg, 33,38 mmoles, 1,2 eq.) en 5 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 0,1 ml de 1,2-dibromoetano y después 5 ml de una solución de 4-bromo-1-isopropoxi-2-metil-benceno (7,0 g, 30,6 mmoles, 1,1 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano. Se calienta suavemente la mezcla resultante para iniciar la reacción. Se añade por goteo la solución restante de bromuro a una velocidad tal que la mezcla reaccionante continúe en reflujo sin calentamiento externo. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas más. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo una solución de 3-bromoacetofenona (5,54 g, 27,81 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml). Pasadas 2 horas, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se añaden 50 ml de agua y después 35 ml de HCl acuoso 1 M. Se lava la fracción orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se disuelve el aceite en 10 ml de ácido acético. Se añaden 0,3 ml de ácido sulfúrico del 98% y se agita la solución oscura a temperatura ambiente. Pasados 30 min, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se vierte hielo triturado sobre la mezcla reaccionante, que se extrae con diclorometano. Se recoge la fracción orgánica, se lava con agua, $NaHCO_3$ acuoso y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 6,8 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 66%).

45

Masa (calculada) $C_{18}H_{19}BrO$ [321]; (hallada) $[M+H^+] = 322$. RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 1,34$ (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 4,53 (sept, 1H), 5,35 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (m, 1H); 7,49 (m, 1H).

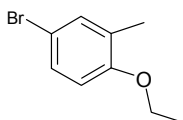
- 5 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis L)



Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-isopropoxi-2-metil-benceno (6,8, 20,5 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen).

- 10 Por purificación en columna SCX se obtienen 4,3 g de producto (55%). Masa (calculada) $C_{19}H_{21}BrN_2O_2$ [389]; (hallada) $[M+H^+] = 390$. LC Rt = 1,65 min (método de 5 min) 95%.
RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) = 1,21 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 4,49 (sept, 1H), 4,60 (m, 2H), 6,30 (ancha s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

- 15 **Bloque de síntesis M**
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
4-bromo-1-etoxi-2-metil-benceno [871888-83-4]



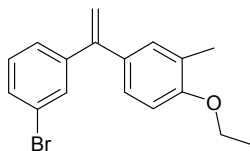
- 20 A una solución de 3-bromocresol (7,0 g, 37,4 mmoles, 1,0 eq.) en 20 ml de sulfóxido de dimetilo seco se le añade carbonato potásico anhidro (10,3 g, 74,8 mmoles, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Pasado este tiempo se añade yoduro de etilo (8,6 g, 44,9 mmoles, 1,2 eq.) y se sigue agitando la mezcla resultante a 60°C durante 16 horas. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica una conversión >90 % en el producto deseado. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añaden 100 ml de agua y se extrae la mezcla con diclorometano. Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 7,8 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 81%).

Masa (calculada) $C_9H_{11}BrO$ [215] No se observa.

LC Rt = 2,70 min (método de 5 min) 98%.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 1,40$ (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

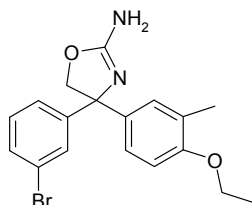
- 30 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-etoxi-2-metil-benceno



- 35 A una suspensión de virutas de magnesio (963 mg, 39,6 mmoles, 1,2 eq.) en 5 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 0,1 ml de 1,2-dibromoetano y después 5 ml de una solución de 4-bromo-1-etoxi-2-metil-benceno (7,8 g, 36,3 mmoles, 1,1 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano. Se calienta suavemente la mezcla resultante para iniciar la reacción. Se añade por goteo la solución restante de bromuro a una velocidad tal que la mezcla reaccionante continúe en reflujo sin calentamiento externo. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas más. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo una solución de 3-bromoacetofenona (6,56 g, 33,0 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml). Pasadas 2 horas, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se añaden 50 ml de agua y después 35 ml de HCl acuoso 1M. Se lava la fracción orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se disuelve el aceite en 10 ml de ácido acético. Se le añaden 0,3 ml de ácido sulfúrico del 98% y se agita la solución oscura a temperatura ambiente. Pasados 30 min, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se añade hielo triturado a la mezcla reaccionante, que se extrae con diclorometano. Se recoge la fracción orgánica, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía.

tografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 7,5 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 63%). Masa (calculada) $C_{17}H_{17}BrO$ [317]; (hallada) $[M+H]^+$ = 318. LC Rt = 1,97 min (método de 5 min) 93%. CCF Rf = 0,8 (ciclohexano/acetato de etilo 80:20).

5 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis M)



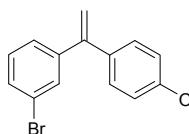
10 Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-etil-2-metil-benceno (7,5 g, 23,6 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación en columna SCX se obtienen 5,2 g del producto deseado (60%). Masa (calculada) $C_{18}H_{19}BrN_2O_2$ [375]; (hallada) $[M+H]^+$ = 376. LC Rt = 1,57 min (método de 5 min) 95%.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,30 (t, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,22 (ancha s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,55 (m, 1H).

15

Obtención del bloque de síntesis N

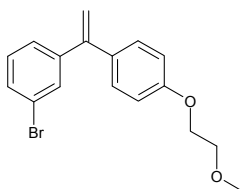
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenol



20 Se añade por goteo a $-78^\circ C$ una solución de n-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 41,6 ml, 1,1 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (7,6 ml, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de agitar a $-78^\circ C$ durante 30 min se añade por goteo la 1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-etanonona (12,6 g, 57 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano (25 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h, después se trata con HCl 1 N (10 ml), se extrae con acetato de etilo, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se disuelve el material en bruto en tolueno (40 ml) y se le añade ácido p-toluenosulfónico (50 mg). Se calienta la mezcla a $150^\circ C$ durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,2 g, 10%); Masa (calculada) $C_{14}H_{11}BrO$ [275]; (hallada) $[M+H]^+$ = 277. LC Rt = 2,52 min (método de 5 min). RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 5,32 (d, 2H), 6,73 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,26-7,53 (m, 4H), 9,59 (s, 1H).

30

1-(3-bromofenil)-1-(2-metoxi-etoxi)-fenil-eteno



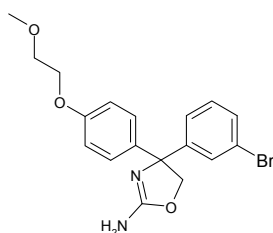
35 Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenol (1,2 g, 4,0 mmoles, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (10 ml) y carbonato de cesio (2,8 g, 8,0 mmoles, 2,0 eq.) y se le añade el 1-bromo-2-metoxi-etano (0,5 ml, 1,0 eq.). Se calienta la mezcla a $50^\circ C$ durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se trata con agua (100 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,7 g, 85%); Masa (calculada) $C_{17}H_{17}BrO_2$ [333] MH^+ no se observa.

40

LC Rt = 2,88 min (método de 5 min).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 3,46 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 5,37 (d, 2H), 6,89 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,81 (m, 1H) 8,01 (s, 1H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis N).

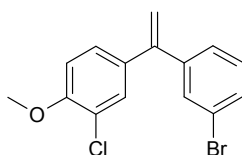


Se añade por goteo una solución de yodo (1,4 g, 5,0 mmoles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (15 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (0,9 g, 6,0 mmoles, 1,2 eq.), 1-(3-bromofenil)-1-(2-metoxi-etoxi)-fenil-eteno (1,7 g, 5,0 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (15 ml) y acetato de etilo (6 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Al aceite se le añade amoníaco acuoso (solución al 25%, 25 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y después a 80°C durante 3 h. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se extrae con diclorometano (2 x 30 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml) y se filtra en un cartucho SCX (20 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 1,0 g de producto en forma de sólido amarillo (rendimiento = 51%).

Masa (calculada) $C_{18}H_{19}BrN_2O_3$ [391]; (hallada) $[M+H^+] = 393$. LC Rt = 1,40 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 3,44$ (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 8,01 (s, 1H).

Obtención del bloque de síntesis O

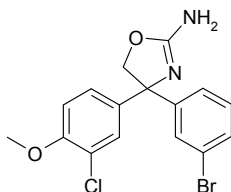
(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2-cloro-1-metoxi-benceno



En atmósfera de gas inerte se añade por goteo a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 19,5 ml, 31,3 mmoles, 1,16 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (3,59 ml, 29,7 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca que se agita a -78°C durante 30 min. Entonces se añade por goteo una solución de 3-cloro-4-metoxiacetofenona (5 g, 27 mmoles, 1,0 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución saturada de cloruro amónico y agua. Se añade HCl 2 N hasta alcanzar pH = 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material residual (alcohol terciario) en una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (10 ml de ácido acético, 0,3 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h; entonces se analiza por LC-EM, que indica la formación completa del producto deseado. Se trata la solución con hielo y se le añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 0-4%). Se obtiene el producto deseado en forma de aceite amarillo (4,36 g, rendimiento = 50%).

Masa (calculada) $C_{15}H_{12}BrClO$ [323]; (hallada) $[M+H^+] = 324$. LC Rt = 2,48 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 3,92$ (s, 3H); 5,41 (d, 2H); 6,89 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,47 (m, 2H).

(RS)-4-(3-bromofenil)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis O)



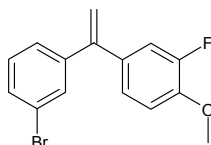
Se añade por goteo durante 25 min una solución de yodo (3,76 g, 14,83 mmoles) en acetato de etilo (40 ml) a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2-cloro-1-metoxi-benceno (4,36 g, 13,49 mmoles) y cianato de plata (2,42 g, 16,18 mmoles) en acetonitrilo (38 ml) y acetato de etilo (18 ml), enfriada en un baño de hielo. Una vez finalizada la adición se agita la suspensión reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min más, entonces la CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido

filtrado, obteniéndose un aceite gris oscuro. Se añaden al aceite 80 ml de amoníaco acuoso (del 25%), se agita la mezcla y se calienta a 60°C durante 4 horas. En este momento, la LC-EM indica que el compuesto intermedio urea se ha convertido por completo en la aminooxazolina deseada. Se añade diclorometano (40 ml) al material en bruto y se separan las dos fases; se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se lava el sólido obtenido con ciclohexano, obteniéndose 2,89 g del producto deseado en forma de sólido amarillo pálido (56%)

Masa (calculada) $C_{16}H_{14}BrClN_2O_2$ [381]; (hallada) $[M+H^+] = 382$. LC Rt = 2,07 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,78 (s, 3H); 4,60 (dd, 2H); 6,31 (ancha s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,58 (m, 1H).

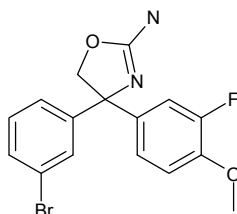
Obtención del bloque de síntesis P

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2-fluor-1-metoxi-benceno



A una mezcla de virutas de magnesio (660 mg, 0,03 moles, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añade una porción (1/5) de 3-bromo-4-fluoranol (5,0 g, 0,02 moles, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano seco (25 ml) y 1,2-dibromoetano (0,5 ml). Se calienta la solución resultante a reflujo, se le añade otra porción (4/5) de la anterior solución y se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría a 0°C, se le añade por goteo una solución de 3-bromoacetofenona (3 ml, 1 eq.) en tetrahidrofurano seco (25 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se trata la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (20 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano. (3 x 20 ml), se seca (sulfato sódico) y se elimina el disolvente con vacío. Después se disuelve el material en bruto en ácido acético (80 ml) y se le añade ácido sulfúrico concentrado (17 ml). Después se calienta la mezcla a 75°C durante 30 min, se enfría a temperatura ambiente y se le añade NaOH 1 N hasta pH = 7. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), se seca (sulfato sódico), se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (3,3 g, 44%); Masa (calculada) $C_{15}H_{12}BrFO$ [307] (hallada) $[M+H^+] = 309$. LC Rt = 2,97 min (método de 5 min) 95%. RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 3,90 (s, 3H), 5,40 (d, 2H), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,45 (m, 1H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis P).

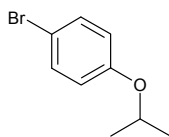


Se añade por goteo una solución de yodo (3,0 g, 0,011 moles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (36 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (1,8 g, 26 mmoles, 1,2 eq.), 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2-fluor-1-metoxi-benceno (3,3 g, 0,012 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (25 ml) y acetato de etilo (12 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite amoníaco acuoso (solución al 25%, 50 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, después a 80°C durante 3 h. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se extrae con diclorometano (2 x 30 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentra con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml), se filtra en un cartucho SCX (50 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 2,4 g de producto en forma de sólido amarillo (rendimiento = 66%).

Masa (calculada) $C_{16}H_{14}BrFN_2O_2$ [365]; (hallada) $[M+H^+] = 367$. LC Rt = 1,93 min (método de 5 min) 99%.
 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,77 (s, 3H), 4,61 (m, 2H), 6,32 (bs, 2H), 7,05-7,24 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (s, 1H).

Obtención del bloque de síntesis Q

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-isopropoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 1-bromo-4-isopropoxi-benceno [6967-88-0]

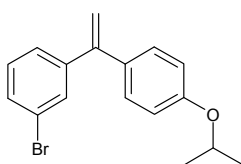


Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 4-bromofenol (7,0 g, 40,0 mmoles, 1 eq.), sulfóxido de dimetilo (20 ml) y carbonato potásico (11,0 g, 80,0 mmoles, 2,0 eq.) y después se le añade el 2-yodopropano (5,2 ml, 1,3 eq.). Se calienta la mezcla a 60°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se trata con agua (200 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (7,9 g, 92%); Masa (calculada) C₉H₁₁BrO [215] MH⁺ no se observa.

LC Rt = 2,43 min (método de 5 min) 97%.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,34 (d, 6H), 4,97 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

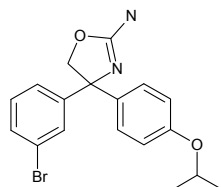
1-bromo-3-(1-[4-isopropoxi-fenil]-vinil)-benceno



Se añade por goteo a -78°C el n-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 12,0 ml, 0,9 eq.) a una solución de 1-bromo-4-isopropoxi-benceno (4,8 g, 22 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar 30 min se añade por goteo la 3-bromoacetofenona (3,3 ml, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h, después se trata con HCl 1 N (10 ml), se extrae con acetato de etilo, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se disuelve el material en bruto en ácido acético (50 ml) y ácido sulfúrico (10 ml) y se calienta la mezcla a 75°C durante 30 min, se enfría a temperatura ambiente y se le añade NaOH 1 N NaOH hasta pH = 7. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), se seca (sulfato sódico), se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,8 g, 25%).

Masa (calculada) C₁₇H₁₇BrO [317]; (hallada) [M+H⁺] = 318. LC Rt = 2,12 min (método de 10 min) 99%.

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-isopropoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis Q).



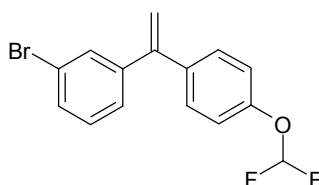
Se añade por goteo una solución de yodo (1,6 g, 6,0 mmoles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (15 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (1,0 g, 6,6 mmoles, 1,2 eq.), 1-bromo-3-(1-[4-isopropoxi-fenil]-vinil)-benceno (1,9 g, 6,0 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (14 ml) y acetato de etilo (7 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite amoníaco acuoso (solución al 25 %, 25 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y después a 80°C durante 3 h. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se extrae con diclorometano (2 x 30 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml), se filtra en un cartucho SCX (20 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 0,7 g de producto en forma de sólido amarillo (rendimiento = 31%).

Masa (calculada) C₁₈H₁₉BrN₂O₂ [375]; (hallada) [M+H⁺] = 377. LC Rt = 2,28 min (método de 5 min).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,20 (d, 6H), 4,53 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 8,15 (m, 1H).

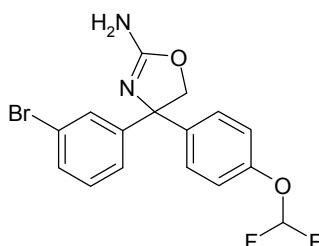
Obtención del bloque de síntesis R

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-3-(1-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil)-benceno



- Se añade por goteo a -78°C una solución de n-butil-litio (16,8 ml, 1,6 M en hexano) a una solución de 1,3-dibromobenceno 6,3 g en 50 ml de tetrahidrofurano seco en atmósfera de nitrógeno. Después se añade una solución de 4-difluorometoxiacetofenona (5 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a la mezcla, manteniendo la temperatura a -78°C , en este momento la solución vira de suspensión blanca a solución negra. Se agita la mezcla durante una noche dejando que se caliente a temperatura ambiente, se trata cuidadosamente con una solución saturada de cloruro amónico y se diluye con acetato de etilo (100 ml). Se separan las fases y se lavan las fases orgánicas con salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se diluye el alcohol en bruto con tolueno (100 ml) y se le añade el ácido p-toluenosulfónico (100 mg). Se monta sobre el matraz una trampa Dean-Stark para recoger el agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas, en este momento el material de partida se ha consumido según análisis por LC. Se diluye la solución con acetato de etilo y una solución saturada de carbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano 100% (Rf 0,6). Se obtienen 2,9 g de producto en forma de aceite amarillo (rendimiento = 33%).
- Masa (calculada) $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{O}$ [324]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 325, 327. LC Rt = 3,02 min (método de 5 min) 80%. RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 5,41 (s, 2H), 6,55 (t, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,2-7,4(m, 5H), 7,45 (2, 1H).

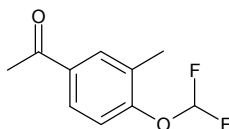
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis R)



- Se añade lentamente, por goteo (aprox. 1,5 h), una solución saturada de yodo (2,79 g, 11 mmoles, 1 eq.) en 20 ml de acetato de etilo (80 ml) a una mezcla de 1-bromo-3-(1-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil)-benceno (2,9 g) y cianato de plata (1,47 g) en acetónitrilo/acetato de etilo (30 ml/10 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una hora, en tal momento el material de partida se ha consumido y la suspensión queda incolora. Se separa por filtración el yoduro de plata formado y se concentra la mezcla a presión reducida. Se añade amoníaco acuoso (solución al 25 %, 60 ml) (40 ml), se agita la mezcla vigorosamente calentándola a 80°C y se mantiene caliente durante una noche, pasado este tiempo la reacción se ha completado. Se extrae la mezcla acuosa con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (10 ml), se filtra en un cartucho SCX (20 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol (100 ml) y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (2 x 50 ml). Por purificación mediante cromatografía flash (diclorometano) se obtienen 0,8 g de producto en forma de aceite transparente (rendimiento 23 %).
- Masa (calculada) $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [382]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 383, 385. LC Rt = 1,48 min (método de 5 min) 99%. RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 4,35 (bs, 2H), 4,65 (ABq, 2H), 6,4 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,1-7,25 (m, 5H), 7,45 (s, 1H).

35 Obtención del bloque de síntesis S

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina 1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-etanona [116400-19-2]

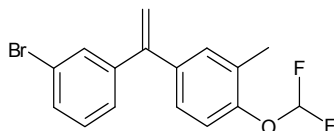


- A una solución de 4-acetilresol (5,0 g, 33 mmoles, 1,0 eq.) en 50 ml una mezcla 9:1 de N,N-dimetilformamida/agua se le añaden el carbonato de cesio (14,7 g, 42 mmoles, 1,3 eq.) y clorodifluoracetato sódico (12,7 g, 83 mmoles, 2,5 eq.). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla, después se calienta a 120°C con agitación. Pasadas 24 horas se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con NaOH acuoso 1 M (20 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 90:10). Se obtienen 3,3 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 48%).

LC Rt = 2,10 min (método de 5 min) 98%.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 2,33 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 6,58 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H).

4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-difluorometoxi-2-metil-benceno



5

Se enfría a -78°C una solución de 1,3-dibromobenceno (5,2 g, 22 mmoles, 1,4 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y se le añade por goteo una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 12,3 ml, 20 mmoles, 1,2 eq.). Después de agitar durante 30 minutos, se transfiere con una cánula la suspensión amarilla a -78°C a un matraz que contiene una solución de 1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-etanona (3,3 g, 16 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C . Se agita la mezcla resultante durante 1 hora más, después se le añaden 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla reaccionante con éter de diisopropilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se diluye el producto en bruto con tolueno (40 ml) y se le añaden unos pocos cristales de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta la solución a reflujo durante 2 horas en un matraz equipado con un aparato Dean-Stark. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se concentra y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 95:5). Se obtienen 4,9 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 87%).

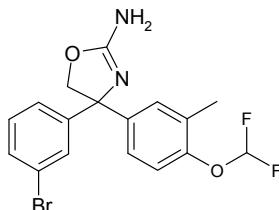
10

Masa (calculada) $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{O}$ [339]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 340. LC Rt = 2,58 min (método de 5 min) 90%.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 2,27 (s, 3H); 5,43 (d, 2H), 6,52 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,46 (m, 1H).

20

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis S)



Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-difluorometoxi-2-metil-benceno (4,9 g, 14 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación a través de SCX se obtienen 4,8 g de producto (85%).

25

Masa (calculada) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [397]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 398. LC Rt = 2,25 min (método de 5 min) 95%.

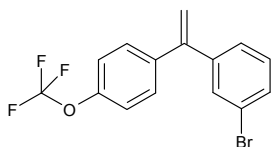
RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 2,21 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (dt, 1H), 7,41 (t, 1H).

30

Obtención del bloque de síntesis T

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-trifluorometoxi-benceno



En atmósfera de gas inerte se añade por goteo a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 17,8 ml, 28,4 mmoles, 1,16 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (3,26 ml, 26,95 mmoles, 1,1 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca que se agita a -78°C durante 30 min. Se añade por goteo una solución de 4-(trifluorometoxi)-acetofenona (5 g, 24,5 mmoles, 1,0 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución saturada de cloruro amónico y agua. Se añade HCl 2 N HCl hasta alcanzar un pH = 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material residual (alcohol terciario) en una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (10 ml de ácido acético, 0,3 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h; entonces se analiza por LC-EM, que indica la formación completa del producto

40

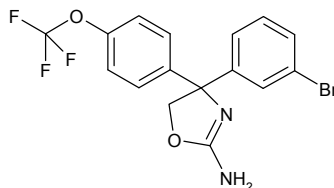
deseado. Se trata la solución con hielo y se le añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo, obteniéndose el producto deseado en forma de líquido incoloro (3,60 g, rendimiento = 43%).

5 Masa (calculada) $C_{15}H_{10}BrF_3O$ [343]; $[M+H^+]$ no se observa.

LC Rt = 3,20 min (método de 5 min).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 5,49 (s, 2H); 7,21 (m, 4H); 7,34 (m, 2H); 7,49 (m, 2H).

10 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis T)



Se añade por goteo durante 25 min una solución de yodo (2,92 g, 11,5 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-trifluorometoxi-benceno (3,6 g, 10,5 mmoles) y cianato de plata (1,88 g, 12,6 mmoles) en acetonitrilo (38 ml) y acetato de etilo (18 ml), enfriada en un baño de hielo. Una vez finalizada la adición se agita la suspensión reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min más, entonces la CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite gris oscuro. Se añaden al aceite 50 ml de amoníaco acuoso (del 25%), se agita la mezcla y se calienta a 60°C durante 4 horas. En este momento, la LC-EM indica que el compuesto intermedio urea se ha convertido por completo en la aminooxazolina deseada. Al material en bruto se le añade diclorometano (40 ml) y se separan las dos fases; se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano, obteniéndose 1,9 g del producto deseado en forma de aceite incoloro (45%).

15

20

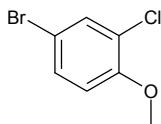
Masa (calculada) $C_{16}H_{12}BrF_3N_2O_2$ [401]; $[M+H^+] = 402$.

LC Rt = 1,50 min (método de 5 min).

25 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 4,73 (s, 2H); 4,83 (ancha s, 2H); 7,15 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,37 (m, 1H); 7,50 (m, 1H).

Obtención del bloque de síntesis U

30 (RS)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
4-bromo-2-cloro-1-metoxi-benceno [50638-47-6]



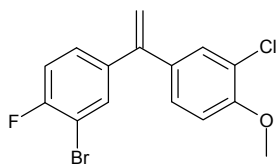
Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 4-bromo-2-clorofenol (7,0 g, 33,0 mmoles, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (50 ml) y carbonato de cesio (8,5 g, 42,0 mmoles, 1,2 eq.) y se le añade el yodometano (2,5 ml, 1,2 eq.). Se calienta la mezcla a 50°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se trata con agua (500 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 7,5 g de producto puro, en un rendimiento cuantitativo.

35

Masa (calculada) C_7H_6BrClO [221] MH^+ no se observa.

LC Rt = 3,15 min (método de 5 min).

40 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 3,88 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).
1-bromo-3-[1-(4-metoxi-3-clorofenil)-vinil]-6-fluorobenceno



Se añade por goteo a -78°C una solución de n-butil-litio (1,6 M solución en hexano, 20 ml, 1,1 eq.) a una solución de 4-bromo-2-cloro-1-metoxi-benceno (6 g, 27 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano (25 ml). Después de agitar 30 min se añade por goteo la 3-bromo-4-fluoroacetofenona (5,8 g, 27 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano (25 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h, se trata con agua (10 ml), se extrae con acetato de etilo, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se disuelve el material en bruto en ácido acético (80 ml) y se le añade ácido sulfúrico concentrado (17 ml). Se calienta la mezcla a 75°C durante 30 min, se enfría a

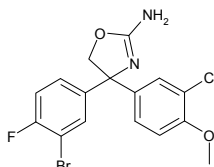
45

temperatura ambiente y se neutraliza con NaOH 1 N. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml), se seca (sulfato sódico) y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (3,2 g, 36%).

Masa (calculada) $C_{15}H_{11}BrClFO$ [341]; (hallada) $[M+H]^+ = 342$. LC Rt = 3,05 min (método de 5 min).

5 RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 3,90$ (s, 3H), 5,35 (d, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 7,50 (m, 1H).

(RS)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis U).



10 Se añade por goteo una solución de yodo (2,6 g, 10 mmoles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (34 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (1,7 g, 11 mmoles, 1,2 eq.), 1-bromo-3-[1-(4-metoxi-3-clorofenil)-vinil]-6-fluorobenceno (3,2 g, 9,0 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (23 ml) y acetato de etilo (11 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite amoníaco acuoso (solución al 25 %, 50 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min,

15 después a 80°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se recogen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico) y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml), se filtra en un cartucho SCX (50 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 1,9 g de producto en forma de sólido amarillo (rendimiento = 50%).

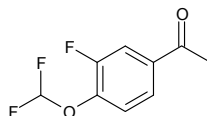
20 Masa (calculada) $C_{16}H_{13}BrClFN_2O_2$ [399]; (hallada) $[M+H]^+ = 398$. LC Rt = 2,70 min (método de 5 min).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 3,83$ (s, 3H), 4,70 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,90-7,24 (m, 4H), 7,45 (m, 1H).

Obtención del bloque de síntesis V

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

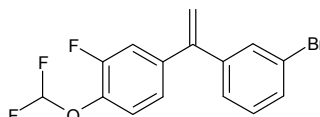
25 1-(4-difluorometoxi-3-fluor-fenil)-etanaona



30 Se desgasifica (nitrógeno) durante 1 h una mezcla de 3-fluor-4-hidroxi-acetofenona (5,0 g, 32,5 mmoles, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (50 ml) y carbonato potásico (5,38 g, 38,93 mmoles, 1,2 eq.). Se añade el clorodifluoracetato sódico (6 g, 38,93 mmoles, 1,2 eq.) y se calienta la mezcla a 120°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata con agua (10 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (9:1). Se obtienen 3,7 g de producto puro en forma de aceite incoloro (rendimiento = 56%). Masa (calculada) $C_9H_7F_3O_2$ [204] MH^+ no se observa. LC Rt = 3,48 min (método de 5 min) 90%.

35 RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 2,51$ (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,69 (m, 2H).

4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-difluorometoxi-2-fluor-benceno



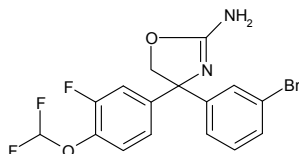
40 En atmósfera de gas inerte se añade a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 13,2 ml, 21,1 mmoles, 1,2 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (2,35 ml, 19,4 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca, que se agita a -78°C durante 30 min. Se añade por goteo una solución de 1-(4-difluorometoxi-3-fluor-fenil)-etanaona (3,6 g, 17,6 mmoles, 1,0 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, en tal momento la LC-EM indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se le añade agua. Se añade ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH = 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material en bruto en una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (10 ml de ácido acético, 0,3 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se analiza la mezcla por LC-EM, que indica la formación completa del producto deseado. Se trata la solución con hielo y se le añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan.

50

Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de líquido amarillo pálido (1,2 g, rendimiento = 5% en el total de los dos pasos).

5 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 5,43 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 7,02-7,42 (m, 7H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis V)

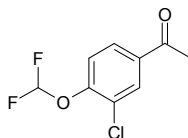


- 10 Se añade por goteo a 0°C (15 min) una solución de yodo (0,98 g, 3,85 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de acetato de etilo a una suspensión de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-difluorometoxi-2-fluor-benceno (1,20 g, 3,50 mmoles, 1,0 eq.) y cianato de plata (0,63 g, 4,21 mmoles, 1,2 eq.) en acetonitrilo/acetato de etilo (10 ml/5 ml). Una vez finalizada la adición se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, la cual indica que el material de partida se ha consumido. Se filtra la mezcla y se concentra la solución resultante a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 50 ml de una solución de hidróxido amónico y se agita a temperatura ambiente durante 4 h y a 60°C durante una noche.
- 15 Se añade diclorometano a la suspensión y se separan las dos fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol 0-2%. Se obtienen 0,8 g del producto deseado en forma de aceite amarillo pálido (rendimiento = 57%). Masa (calculada) $C_{16}H_{12}BrF_3N_2O_2$ [401]; (hallada) $[M+H^+]$ = 402. LC Rt = 2,24, (método de 10 min), pureza = 95% según UV. RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 4,73 (dd, 2H), 6,45 (t, 1H), 7,02-7,43 (m, 7H).
- 20

Obtención del bloque de síntesis W

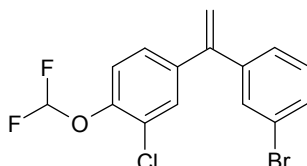
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

25 1-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-etanona



- 30 Se desgasifica (nitrógeno) durante 1 h una mezcla de 3-cloro-4-hidroxi acetofenona (10,0 g, 58,6 mmoles, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (75 ml), agua (9 ml) y carbonato de cesio (24,7 g, 76,18 mmoles, 1,2 eq.) y se le añade el clorodifluoracetato sódico (22,3 g, 146,5 mmoles, 2,5 eq.). Se calienta la mezcla a 120°C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata con agua (600 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con n-hexano (4 x 50 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 0-20%), obteniéndose 12 g de un líquido amarillo (rendimiento = 92%).
- 35 Masa (calculada) $C_9H_7ClF_2O_2$ [220]; $[M+H^+]$ no se observa.
LC Rt = 2,12 min (método de 5 min).
RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 2,57 (s, 3H); 6,62 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 8,02 (m, 1H).

4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2-cloro-1-difluorometoxi-benceno

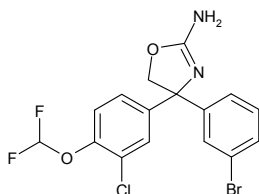


- 40 En atmósfera de gas inerte se añade por goteo a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 16,4 ml, 26,2 mmoles, 1,16 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (3,00 ml, 24,8 mmoles, 1,1 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca que se agita a -78°C durante 30 min. Después se añade por goteo una solución de 1-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-etanona (7 g, 31,7 mmoles, 1,0 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución saturada de cloruro amónico y agua. Se añade HCl 2 N hasta alcanzar un pH = 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelven el material en bruto (alcohol terciario) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en 70 ml de tolueno (aparato Dean-Stark) y se calienta la mezcla
- 45

a reflujo durante 3 h. Se analiza la solución por CCF (ciclohexano), la cual indica que el material de partida se ha consumido, pero se han formado muchos productos secundarios. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de aceite amarillo (2,2 g, rendimiento = 27%).

- 5 Masa (calculada) $C_{15}H_{10}BrClF_2O$ [359]; $[M+H]^+$ no se observa. LC Rt = 3,13 min (método de 5 min).
RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 5,49 (d, 2H); 6,56 (t, 1H); 7,21 (m, 4H); 7,40 (m, 1H); 7,46 (m, 2H).

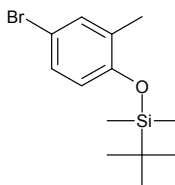
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis W)



- 10 Se añade por goteo durante 25 min una solución de yodo (1,71 g, 6,74 mmoles) en acetato de etilo (40 ml) a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-2-cloro-1-difluorometoxibenceno (2,2 g, 6,13 mmoles) y cianato de plata (1,10 g, 7,35 mmoles) en acetonitrilo (24 ml) y acetato de etilo (11 ml), enfriada en un baño de hielo. Una vez finalizada la adición se agita la suspensión reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min más, entonces la CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite gris oscuro. Se añaden al aceite 50 ml de amoníaco acuoso (25%), se agita la mezcla y se calienta a 60°C durante 4 horas. En este momento, la LC-EM indica que el compuesto intermedio urea se ha convertido por completo en la amino-oxazolina deseada. Se añade diclorometano (40 ml) al producto en bruto y se separan las dos fases; se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente: 0-6%), obteniéndose 1,02 g del producto deseado en forma de aceite amarillo (40%). Masa (calculada) $C_{16}H_{12}BrClF_2N_2O_2$ [417]; $[M+H]^+$ = 418. LC Rt = 1,52 min (método de 5 min).
RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 4,70 (m, 2H); 6,50 (t, 1H); 7,19 (m, 4H); 7,37 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,50 (m, 1H).

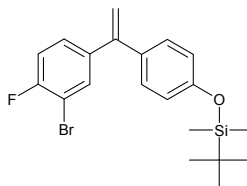
Obtención del bloque de síntesis X

- 25 (RS)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (4-bromo-2-metil-fenoxi)-tert-butil-dimetil-silano [179636-73-8]



- A una mezcla de 2-metil-4-bromofenol (10,0 g, 0,05 mmoles, 1 eq.) y diclorometano (100 ml) se le añaden el imidazol (5,4 g, 0,08 mmoles, 1,5 eq.) y tert-butildimetilclorosilano (8,8 g, 0,06 mmoles, 1,1 eq.). Después de 30 min a temperatura ambiente se filtra la mezcla reaccionante. Se lava el líquido filtrado con HCl 0,5 N (2 x 30 ml), se seca la fase orgánica (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se pasa el producto en bruto a través de un lecho de gel de sílice, obteniéndose 8,2 g de producto puro en forma de aceite incoloro (rendimiento = 98%).
Masa (calculada) $C_{13}H_{21}BrOSi$ [301] MH^+ no se observa.
LC Rt = 3,48 min (método de 5 min).
35 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 0,01 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,92 (s, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (m, 1H).

{4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-fenoxi}-tert-butil-dimetil-silano

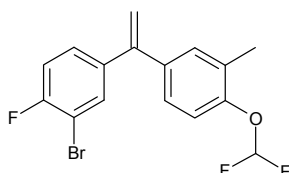


- A una mezcla de virutas de magnesio (1,5 g, 0,06 moles, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añade una porción (1/5) de (4-bromo-2-metil-fenoxi)-tert-butil-dimetil-silano (16,0 g, 0,05 moles, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano seco (50 ml) y 1,2-dibromoetano (0,5 ml). Se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría a 0°C, se le añade por goteo una solución de 3-bromo-4-fluoracetofenona (11,5 g, 0,05 moles, 1 eq.) en tetrahidrofurano seco (40 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se trata la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (20 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml), se seca (sulfato sódico) y se

elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el producto en bruto en tolueno (200 ml), se le añade una cantidad catalítica (30 mg) de ácido p-toluenosulfónico y se calienta a reflujo durante 3 h. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (18,5 g, 39%).

- 5 Masa (calculada) $C_{20}H_{24}BrFOSi$ [407]; (hallada) $[M+H]^+$ = 423. LC Rt = 3,44 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 0,0 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,32 (m, 1H).

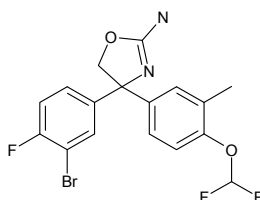
1-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-4-difluorometoxi-3-metilbenceno



- 10 Se añade a 0°C una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (57 ml, 1,3 eq.) a una solución enfriada en un baño de hielo de {4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-fenoxi}-tert-butil-dimetil-silano (18,5 g, 0,04 moles, 1 eq.) en tetrahidrofurano seco (200 ml). Se agita durante 2 h, se elimina el disolvente a presión reducida y se recoge el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra con vacío. Se filtra el residuo a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (5:1). Se concentra la solución a presión reducida y se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación. Se disuelve el material en bruto (6,5 g, 0,02 mmoles, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (28 ml), se le añaden agua (2,8 ml) y carbonato de cesio (8,1 g, 0,02 mmoles, 1,2 eq.), se desgasifica la mezcla (nitrógeno) durante 1 h y se le añade el clorodifluoracetato sódico (8,5 g, 55,7 mmoles, 1,2 eq.). Se calienta la mezcla a 120°C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Se le añade otro equivalente de clorodifluoracetato sódico y se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 h más. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua (300 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 2,2 g de producto puro en forma de aceite incoloro (rendimiento = 30%).

- 25 Masa (calculada) $C_{16}H_{12}BrF_3O$ [357]; MH^+ no se observa.
 LC Rt = 3,10 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 2,21 (s, 3H), 5,35 (m, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,98-7,20 (m, 6H), 7,44 (m, 1H).

(RS)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis X)

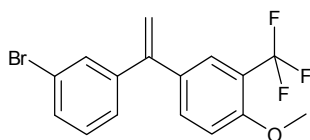


- 30 Se añade por goteo una solución de yodo (1,5 g, 0,06 moles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (20 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (1,1 g, 0,07 mmoles, 1,2 eq.), 1-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-4-difluorometoxi-3-metilbenceno (2,2 g, 0,06 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (15 ml) y acetato de etilo (7 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite amoníaco acuoso (solución al 25 %, 50 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, después a 80°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se extrae con diclorometano (2 x 30 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml), se filtra en un cartucho SCX (50 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 1,7 g de producto en forma de sólido blanco (rendimiento = 67%).

Masa (calculada) $C_{17}H_{14}BrF_3N_2O_2$ [415]; (hallada) $[M+H]^+$ = 417. LC Rt = 1,63 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 2,25 (s, 3H), 4,72 (m, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,98-7,02 (m, 6H), 7,53 (m, 1H).

45 Obtención del bloque de síntesis Y

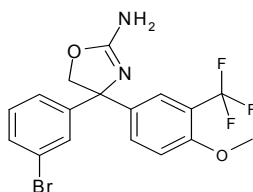
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-metoxi-2-trifluorometil-benceno



5 A una suspensión de virutas de magnesio (565 mg, 23,5 mmoles, 1,2 eq.) en 5 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 0,1 ml de 1,2-dibromoetano y después 5 ml de una solución de 5-bromo-2-metoxi-benzotrifluoruro (5,0 g, 19,6 mmoles, 1,0 eq. en 30 ml de tetrahidrofurano). Se calienta suavemente la mezcla resultante para iniciar la reacción. Se añade por goteo la solución restante de bromuro a una velocidad tal que la mezcla reaccionante continúe en reflujo sin calentamiento externo. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas más. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo una solución de 3-bromoacetofenona (3,9 g, 19,6 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml). Pasadas 2 horas, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se añaden 50 ml de agua y después 25 ml de HCl acuoso 1 M. Se lava la fracción orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se disuelve el aceite en tolueno (50 ml) y se le añaden unos pocos cristales de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta la solución a reflujo durante 2 horas en un matraz equipado con un aparato Dean-Stark. Pasado este tiempo, se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se concentra y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 95:5). Se obtienen 5,1 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 73%).

Masa (calculada) $C_{16}H_{12}BrF_3O$ [357]; (hallada) $[M+H^+]$ = 358. LC Rt = 3,10 min (método de 5 min) 98%.
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 3,92 (s, 3H); 5,44 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,55 (d, 1H).

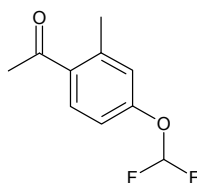
20 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis Y)



Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-metoxi-2-trifluorometil-benceno (5,1 g, 14 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación a través de SCX se obtienen 4,6 g de producto (67%). Masa (calculada) $C_{17}H_{14}BrF_3N_2O_2$ [415]; (hallada) $[M+H^+]$ = 416. LC Rt = 1,52 min (método de 5 min) 95%.

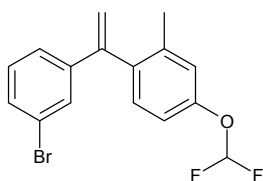
Obtención del bloque de síntesis Z

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 1-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-etanona



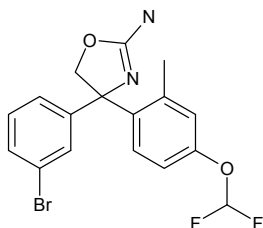
30 Se desgasifica (nitrógeno) durante 1 h una mezcla de 4-hidroxi-2-metil-acetofenona (7,0 g, 46,0 mmoles, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (25 ml), agua (2,5 ml) y carbonato de cesio (18,0 g, 55,2 mmoles, 1,2 eq.) y después se le añade el clorodifluoracetato sódico (8,5 g, 55,7 mmoles, 1,2 eq.). Se calienta la mezcla a 120°C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata con agua (10 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 6,5 g de producto puro en forma de aceite incoloro (rendimiento = 70%). Masa (calculada) $C_{10}H_{10}F_2O_2$ = [200]; (hallada) $[M+H^+]$ = 201. LC Rt = 2,12 min (método de 5 min).
 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 2,52 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,55 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,74 (m, 1H).

40 1-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-difluorometoxi-2-metilbenceno.



- A una solución de 1,3-dibromobenceno (7,6 g, 32,2 mmoles, 1 eq.) en 64 ml de tetrahidrofurano seco se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de N_2 el n-butil-litio (1,6 N en hexano, 20 ml, 1,1 eq.). Se agita la mezcla a -78°C durante 1 h, después con una cánula se vierte a -78°C sobre una solución de 1-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-etanona (6,5 g, 32,2 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano seco. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 1 h se analiza la mezcla reaccionante por CCF (ciclohexano/acetato de etilo 9:1), que indica la conversión completa en el producto deseado. Se añade una solución acuosa sat. de cloruro amónico (30 ml), se separa la fase del tetrahidrofurano y se extrae la fase acuosa con diclorometano (30 ml). Se recogen las fracciones orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se disuelve el material en bruto en ácido acético (65 ml), se le añade ácido sulfúrico conc. (13 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade una solución de NaOH al 15 % a la mezcla hasta alcanzar pH 6-5, después se extrae con diclorometano (50 ml). Se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 6,10 g de producto puro en forma de aceite incoloro (rendimiento = 55%). Masa (calculada) $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{O}$ [307] MH^+ no se observa.
- LC Rt = 3,07 min (método de 5 min).
 RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 2,05 (s, 3H), 5,23 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,40 (m, 1H).

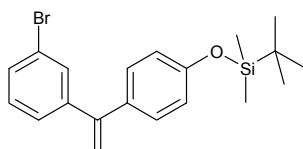
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-(2-fluorometoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis Z)



- Se añade por goteo una solución de yodo (5,0 g, 19,7 moles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (56 ml) a una suspensión enfriada en un baño de hielo de cianato de plata (3,2 g, 21,3 mmoles, 1,2 eq.), 1-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-difluorometoxi-2-metilbenceno (6,1 g, 18,0 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (42 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite amoníaco acuoso (solución al 25 %, 50 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y después a 105°C durante 3 h. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (10 ml), se filtra en un cartucho SCX (50 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol (100 ml) y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (2 x 50 ml). Se obtienen 4,0 g de producto en forma de sólido blanco (rendimiento = 59%). Masa (calculada) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [397]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 399$. LC Rt = 1,69 min (método de 5 min).
 RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,90 (s, 3H), 4,44 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,90-7,33 (m, 6H), 7,80 (d, 1H).

Obtención del bloque de síntesis AA

- (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-[4-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 {4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenoxi}-tert-butil-dimetil-silano



- En un matraz equipado con condensador y embudo de decantación se suspenden virutas de magnesio (1,12 g, 46,2 mmoles, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (40 ml) y se añade el 1,2-dibromoetano (0,1 ml, 1,16 mmoles, 0,03 eq.). Se calienta la mezcla para activar el magnesio, después se añade lentamente, por goteo, el (4-bromofenoxi)-tert-butil-dimetil-silano (producto comercial) [67963-68-2] (11,6 g, 40,4 mmoles, 1,05 eq.) en tetrahidrofurano seco (40 ml). Se agita la mezcla resultante a 78°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se le añade la 3-bromoacetofenona (7,66 g, 38,5 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano seco (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se analiza por CCF (ciclohexano/acetato de etilo = 9/1) para comprobar que la conversión sea completa. Se añade HCl 0,5 M (100 ml) y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2x). Se recogen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por evaporación de disolvente a presión reducida se

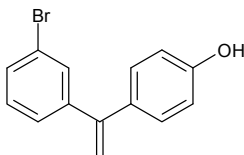
obtienen 16,4 g de alcohol terciario intermedio, que se disuelve en 140 ml de tolueno. Se añade el ácido p-toluensulfónico monohidratado (160 mg, 1,0 mmoles, 0,02 eq.) y se calienta la mezcla a reflujo en un matraz equipado con un aparato Dean-Stark. Después de 3 h se elimina el tolueno a presión reducida y se purifica la olefina en bruto por cromatografía flash (eluyente: ciclohexano), obteniéndose 11,0 (rendimiento = 74%) del producto deseado.

Masa (calculada) $C_{20}H_{25}BrOSi$ [389] MH^+ no se observa.

LC Rt = 3,68 min (método de 5 min) 91%.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 0,21 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 5,34 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).

4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenol



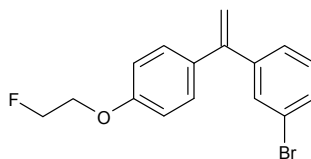
Se añade el fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (36,9 ml, 36,9 mmoles, 1,3 eq.) a una solución de {4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenoxi}-tert-butil-dimetil-silano (11,0 g, 28,4 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (140 ml).

Después de 1 h a temperatura ambiente se elimina el disolvente a presión reducida y se añade el diclorometano (100 ml). Se lava la fase orgánica con una solución sat. de carbonato sódico (2x) y se seca con sulfato sódico. Por evaporación de disolvente se obtiene el fenol en bruto, que se purifica en una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 95:5 y después 1:1), obteniéndose 5,88 g (rendimiento = 75%) del producto deseado.

Masa (calculada) $C_{14}H_{11}BrO$ [275]; (hallada) $[M+H]^+$ = 276. LC Rt = 2,57 min (método de 5 min) 92%.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 2,63 (ancha s, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,49 (m, 1H).

1-bromo-3-(1-[4-(2-fluor-etoxi)fenil]-vinil)-benceno

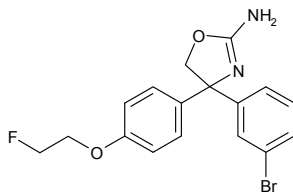


Se añaden el carbonato de cesio (2,18 g, 6,67 mmoles, 1,2 eq.) y el 1-fluor-2-yodoetano (1,1 g, 6,4 mmoles, 1,2 eq.) a una solución de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenol (1,5 g, 5,3 mmoles, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml). Se agita la mezcla a 55°C durante una noche; después se le añaden el diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). Se lava la fase orgánica con agua (3x) y se seca con sulfato sódico. Por evaporación de disolvente se obtiene el éter en bruto, que se purifica por cromatografía flash (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 9:1), obteniéndose 931 mg (rendimiento = 54%) del producto deseado en forma de aceite amarillo.

Masa (calculada) $C_{16}H_{14}BrFO$ [321]; (hallada) $[M+H]^+$ = 322. LC Rt = 1,68 min (método de 3 min) 87%.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 4,21 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,50 (t, 1H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-[4-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AA)



Se añade lentamente, por goteo (aprox. 30 min), con agitación a 0°C una solución saturada de yodo (810 mg, 3,2 mmoles, 1,1 eq.) en 15 ml de acetato de etilo sobre una mezcla de 1-bromo-3-(1-[4-(2-fluor-etoxi)fenil]-vinil)-benceno (931 mg; 2,9 mmoles, 1 eq.) y cianato de plata (525 mg; 3,5 mmoles, 1,2 eq.) en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla marrón durante 3 h a temperatura ambiente. Se separa por filtración el yoduro de plata formado, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el yodocianato en forma de aceite viscoso marrón. Se añaden 1,4-dioxano (5 ml) y amoníaco acuoso (solución al 25 %, 25 ml) y se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 h y después a 105°C durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación de la amino-oxazolina. Se extrae la mezcla con diclorometano (3x), se recoge la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente y purificación a través de un cartucho de SCX, lavando con una mezcla de diclorometano/metanol (70 ml) y recuperando el producto eluyendo

con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (2 x 25 ml) se obtienen 832 mg (rendimiento = 76%) de aminooxazolina pura en forma de aceite amarillo.

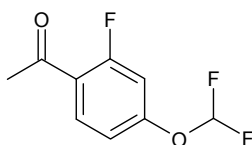
Masa (calculada) $C_{17}H_{16}BrFN_2O_2$ [379]; (hallada) $[M+H^+] = 380$. LC Rt = 1,02 min (método de 3 min) 85%.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 4,16$ (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,50 (ancha s, 2H), 4,73 (m, 4H), 6,87 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,51 (t, 1H).

5

Obtención del bloque de síntesis AB

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluormetoxi-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-(4-difluormetoxi-2-fluor-fenil)-etanona



10 A una solución de 2-fluor-4-hidroxiacetofenona (10,0 g, 65 mmoles, 1,0 eq.) en 95 ml de una mezcla 9:1 de N,N-dimetilformamida/agua se le añaden el carbonato de cesio (28,6 g, 81 mmoles, 1,3 eq.) y clorodifluoracetato sódico (24,7 g, 162 mmoles, 2,5 eq.). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla y después se calienta a 120°C con agitación. Después de 2,5 horas se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con agua (100 ml) y se extrae con éter de diisopropilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 95:5). Se obtienen 8,25 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 65%).

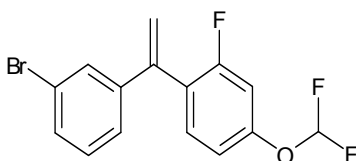
Masa (calculada) $C_9H_7F_3O_2$ [204] (hallada) $[M+H^+] = 205$.

LC Rt = 2,07 min (método de 5 min) 95%.

CCF Rf = 0,8 (ciclohexano/acetato de etilo = 95:5).

15

20 1-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-difluormetoxi-2-fluor-benceno

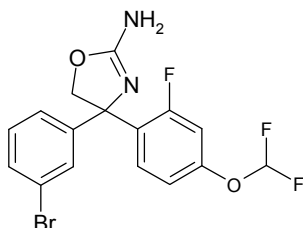


Se enfría a -78°C una solución de 1,3-dibromobenceno (10,5 g, 44,4 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro y se le añade por goteo una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 27,8 ml, 44,4 mmoles, 1,1 eq.).

25 Después de agitar durante 30 minutos se transfiere con una cánula la suspensión amarilla a -78°C a un matraz que contiene una solución de 1-(4-difluormetoxi-2-fluor-fenil)-etanona (8,25 g, 40,4 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (38 ml) a -78°C. Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se añaden 30 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla reaccionante con éter de diisopropilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se diluye el producto en bruto con tolueno (50 ml) y se le añaden unos pocos cristales de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta la solución a reflujo durante 2 horas en un matraz equipado con un aparato Dean-Stark. Pasado este tiempo, se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se concentra y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 98:2). Se obtienen 10,6 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 75%).

35 Masa (calculada) $C_{15}H_{10}BrF_3O$ [343]; (hallada) $[M+H^+] = 344$. LC Rt = 2,93 min (método de 5 min) 95%. RMN- H^1 ($CDCl_3$) $\delta = 5,50$ (d, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,37 (m, 2H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluormetoxi-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AB)



40 Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-difluormetoxi-3-fluor-benceno (4,9 g, 14 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/acetonitrilo. A

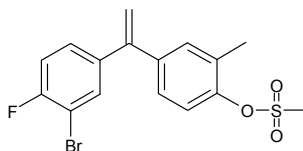
continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación a través de SCX se obtienen 2,0 g de producto (35%).

Masa (calculada) $C_{16}H_{12}BrF_3N_2O_2$ [401]; (hallada) $[M+H]^+$ = 402. LC Rt = 1,57 min (método de 5 min) 95%. RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 5,00 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,76 (t, 1H).

Bloque de síntesis AC

Metanosulfonato de 4-[(RS)-2-amino-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2-metil-fenilo

metanosulfonato de 4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-2-metil-fenilo



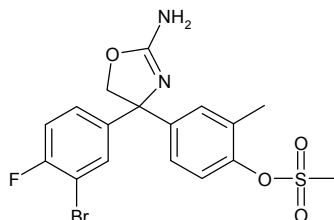
Se obtiene el 4-[1-(4-fluor-3-bromo-fenil)-vinil]-fenol a partir del {4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-fenoxi}-tert-butil-dimetil-silano con arreglo al bloque de síntesis X & AA. A una solución de 4-[1-(4-fluor-3-bromo-fenil)-vinil]-fenol (1,5 g, 4,88 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) se le añade la trietilamina (2,0 ml, 14,65 mmoles, 3,0 eq.) y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade por goteo el cloruro de metanosulfonilo (0,416 ml, 5,37 mmoles, 1,1 eq.), se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Se analiza la mezcla reaccionante por CCF (acetato de etilo/ciclohexano 20%), que indica la conversión completa en el producto deseado. Después se una noche se añade agua y se separan las fases orgánica y acuosa. Se seca la solución orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano, después con acetato de etilo/ciclohexano 20%. Se obtienen 1,4 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 75%).

Masa (calculada) $C_{16}H_{14}BrFO_3S$ [385] MH^+ no se observa.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,15 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 5,22 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,20 (m, 1H).

CCF (ciclohexano/acetato de etilo, 8:2) Rf: 0,3.

Metanosulfonato de 4-[(RS)-2-amino-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2-metil-fenilo (bloque de síntesis AC)



Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de metanosulfonato de 4-[1-(3-bromo-4-fluor-fenil)-vinil]-2-metil-fenilo (1400 mg, 3,6 mmoles) y cianato de plata (1,1 eq.) en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación a través de SCX y después en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol, 95:5) se obtienen 650 mg de producto (40%).

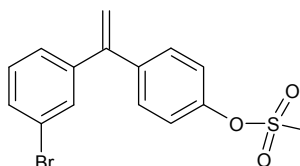
Masa (calculada) $C_{17}H_{16}BrFN_2O_4S$ [443]; hallada = (444) MH^+ ; LC Rt: 2,12 (método de 10 min) 93%.

RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) = 2,23 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,64 (m, 2H), 6,32 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H).

Bloque de síntesis AD

Metanosulfonato de 4-[(RS)-2-amino-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenilo

metanosulfonato de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenilo



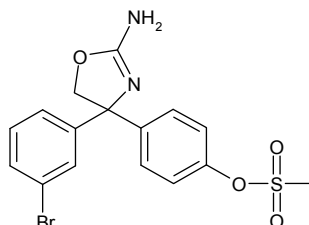
A una solución de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenol (1,5 g, 5,45 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (15 ml) se le añade la trietilamina (2,26 ml, 16,35 mmoles, 3,0 eq.) y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade por goteo el cloruro de metanosulfonilo (0,465 ml, 6,0 mmoles, 1,1 eq.), se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Se analiza la mezcla reaccionante por CCF (acetato de etilo/ciclohexano 20%), que indica la conversión completa en el producto deseado. Después de una noche se añade agua y se separan las fases

orgánica y acuosa. Se seca la solución orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano, después con acetato de etilo/ciclohexano 20%. Se obtienen 1,6 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 65%).

Masa (calculada) $C_{15}H_{13}BrO_3S$ [353] MH^+ no se observa.

- 5 $RMN-H^1$ ($CDCl_3$) δ = 3,13 (s, 3H), 5,34 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H). CCF (ciclohexano/acetato de etilo, 8:2) Rf: 0,3.

metanosulfonato de 4-[(RS)-2-amino-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenilo (bloque de síntesis AD)

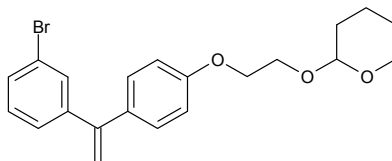


- 10 Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de metanosulfonato de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenilo (1600 mg, 4,53 mmoles) y cianato de plata (1,1 eq.) en acetato de etilo/acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación a través de SCX y después en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol, 95:5) se obtienen 480 mg de producto (35%).
- 15 Masa (calculada) $C_{16}H_{15}BrN_2O_4S$ [411], hallada = (412) MH^+ . LC Rt = 1,83 min (método de 10 min) 94%. $RMN-H^1$ ($DMSO-d_6$) = 3,13 (s, 3H), 4,73 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,53 (m, 1H).

Obtención del bloque de síntesis AE

(RS)-2-{4-[2-amino-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenoxi}-etanol

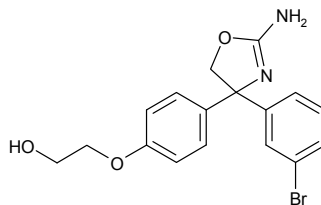
- 20 2-(2-{4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenoxi}-etoxi)-tetrahidro-pirano



Se añaden el carbonato de cesio (4,36 g, 13,4 mmoles, 1,2 eq.) y el 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidro-2H-pirano (1,94 ml, 12,8 mmoles, 1,2 eq.) a una solución de 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenol (2,9 g, 10,7 mmoles, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida seca (35 ml). Se agita la mezcla a 55°C durante una noche. Después se añaden diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). Se lava la fase orgánica con agua (3x) y se seca con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente y purificación mediante cromatografía flash (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 9:1 y después 8:2) se obtienen 2,0 g del producto deseado en forma de aceite amarillo (rendimiento = 47%).

- 25 Masa (calculada) $C_{21}H_{23}BrO_3$ [403]; (hallada) $[M+H^+]$ = 404. LC Rt = 3,15 min (método de 5 min) 80%.

- 30 (RS)-2-{4-[2-amino-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenoxi}-etanol (bloque de síntesis AE)



Se añade lentamente a 0°C (aprox. 30 min) y con agitación una solución saturada de yodo (1,42 g, 5,6 mmoles, 1,1 eq.) en 10 ml de acetato de etilo a una mezcla de 2-(2-{4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-fenoxi}-etoxi)-tetrahidro-pirano (2,0 g, 5,1 mmoles, 1 eq.) y cianato de plata (0,92 g, 6,1 mmoles, 1,2 eq.) en 25 ml de acetato de etilo y 15 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla marrón a temperatura ambiente durante 2 h. Se separa por filtración el yoduro de plata formado y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el yodocianato en forma de aceite viscoso marrón. Se añaden el 1,4-dioxano (8 ml) y amoníaco acuoso (solución al 25 %, 40 ml) y se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h y después a 105°C durante 2 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación de la amino oxazolina protegida con tetrahidropirano. Se extrae la mezcla con diclorometano (3x) y se recoge la fase orgánica, que se seca con sulfato sódico. Se evapora el disolvente y se purifica a través de un cartucho de SCX, se lava con una mezcla de diclorometano/metanol (100 ml) y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (2 x 50 ml), obteniéndose 1,51 g (rendimiento = 78%) de amino oxazolina pura, sin el grupo protector éter de THP, en forma de sólido blanco.

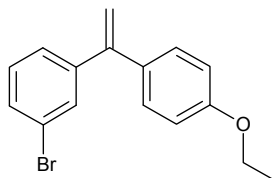
35 Masa (calculada) $C_{17}H_{17}BrN_2O_3$ [377]; (hallada) $[M+H^+]$ = 378. LC Rt = 1,22 min (método de 5 min) 78%.

- 40

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 3,68 (q, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 6,26 (ancha s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,58 (t, 1H).

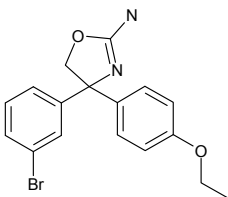
Obtención del bloque de síntesis AF

- 5 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-3-(1-[4-{etoxi}fenil]-vinil)-benceno



- 10 A una solución del 1-bromo-4-etoxi-benceno (producto comercial) [588-96-5] (0,1 g, 25 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de n-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 14,0 ml, 0,9 eq.). Después de agitar a -78°C durante 30 min se añade por goteo la 3-bromoacetofenona (3,7 ml, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h, después se trata con HCl 1 N (10 ml), se extrae con acetato de etilo, se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se disuelve el material en bruto en ácido acético (50 ml) y ácido sulfúrico (10 ml), se calienta la mezcla a 75°C durante 30 min, se enfría a temperatura ambiente y se le añade NaOH 1 N hasta pH = 7. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), se seca (sulfato sódico), se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (2,3 g, 30%).
15 Masa (calculada) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}$ [303]; MH^+ no se observa.
LC Rt = 2,43 min (método de 5 min).

- 20 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AF).

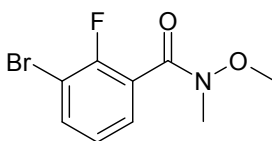


- 25 Se añade por goteo una solución de yodo (2,1 g, 8,0 mmoles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (20 ml) a una suspensión enfriada (baño de hielo) de cianato de plata (1,4 g, 9,0 mmoles, 1,2 eq.), 1-bromo-3-(1-[4-etoxi-fenil]-vinil)-benceno (2,3 g, 7,0 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (18 ml) y acetato de etilo (9 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la conversión completa del material de partida, se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se añade al aceite amoníaco acuoso (solución al 25 %, 25 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y después a 80°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se extrae con diclorometano (2 x 30 ml), se recogen las fases orgánicas, se secan y se concentran con vacío. Se disuelve el material en bruto en diclorometano/metanol 1:1 (5 ml) y se filtra en un cartucho SCX (20 g), se lava con una mezcla de diclorometano/metanol y se recupera el producto eluyendo con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol. Se obtienen 0,67 g de producto en forma de sólido amarillo (rendimiento = 26%).
30 Masa (calculada) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [361]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 362. LC Rt = 2,25 min (método de 10 min) 99%
RMN- H^1 (CDCl_3) δ = 1,39 (t, 3H), 3,99 (q, 2H), 4,70 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (s, 1H).

35

Obtención del bloque de síntesis AG

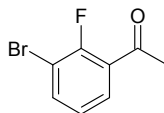
(RS)-4-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
3-bromo-2-fluor-N-metoxi-N-metilbenzamida [680610-73-5]



- 40 Se añade en porciones durante 30 min el carbonildiimidazol (7,76 g) al ácido 3-bromo-2-fluorbenzoico (producto comercial) [161957-56-8] (9,53 g) en diclorometano (100 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 30 min (hasta que cesa el desprendimiento de gas). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden la trietilamina (6,37 ml) y después el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (4,7 g). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, se lava con ácido cítrico del 10% (2 x 100 ml) y con una solución sat. de NaHCO_3 (2 x 100 ml) y después se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente por
45

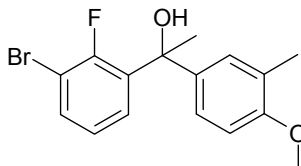
evaporación, obteniéndose el producto en forma de aceite marrón (10,89 g, 95%). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 3,20–3,80 (6H, m, ArCONCH₃OCH₃), 7,10 (1H, t, Ar), 7,35 (1H, td, Ar), 7,60 (1H, dt, Ar).

1-(3-bromo-2-fluorfenil)-etanona [161957-61-5]



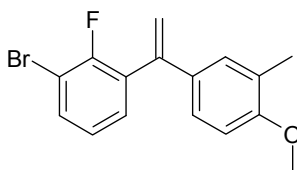
5 Se añade a -78°C el bromuro de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo, 21 ml) a la 3-bromo-2-fluor-N-metoxi-N-metilbenzamida (10,89 g) en tetrahidrofurano (100 ml). Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata cuidadosamente con HCl 2 M hasta pH = 1. Se elimina el disolvente por evaporación y se extrae el producto con acetato de etilo (3 × 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente marrón. Se disuelve en diclorometano (200 ml) y se lava con una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml). Se seca la fase del diclorometano con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose la 1-(3-bromo-2-fluorfenil)-etanona en forma de aceite amarillo (8,8 g, 97%). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,67 (3H, d, ArCOCH₃), 7,11 (1H, t, Ar), 7,69–7,81 (2H, m, Ar).

(R,S)-1-(3-bromo-2-fluorfenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)etanol



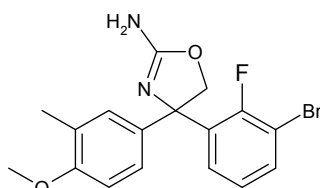
20 Se suspenden a temperatura ambiente virutas de magnesio (981 mg) y un cristal de yodo en tetrahidrofurano (10 ml). Se les añaden ~5 ml de una solución de 4-bromo-2-metilanol (7,1 g) en tetrahidrofurano (100 ml). Se calienta la mezcla a reflujo hasta que se inicia la reacción (el color vira del marrón al incoloro en ~15-30 min), pasado este tiempo se interrumpe el calentamiento. Se añade por goteo la solución restante de 4-bromo-2-metilanol solución para mantener un reflujo suave y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade por goteo una solución de 1-(3-bromo-2-fluorfenil)-etanona (7,3 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se mantiene de nuevo a reflujo suave, se calienta después a reflujo durante 2 h y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (400 ml) y se elimina el disolvente por evaporación. Se extrae el producto con acetato de etilo (3 × 100 ml), se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose un aceite amarillo. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (mezcla de 20:1 a 5:1 de hexanos/acetato de etilo) se obtiene el (R,S)-1-(3-bromo-2-fluorfenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)etanol en forma de aceite amarillo (6,37 g, 56%). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,94 (3H, s, ArCH₃), 2,17 (3H, s, ArCH₃), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 6,75 (1H, d, Ar), 7,00-7,16 (3H, m, Ar), 7,47 (1H, t, Ar), 7,63 (1H, t, Ar).

1-bromo-2-fluor-3-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)vinil]-benceno



35 Se añade ácido sulfúrico concentrado (1 ml) al (R,S)-1-(3-bromo-2-fluorfenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)etanol (6,37 g) en metanol (100 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. Después de 4 h se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el disolvente por evaporación. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae el producto con hexano (3 × 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose un aceite amarillo. Por purificación por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo pálido (3,73 g, 62%). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,20 (3H, s, ArCH₃), 3,83 (3H, s, ArOCH₃), 5,27 y 5,67 (cada 1H, s, Ar₂C = CH₂), 6,77 (1H, d, Ar), 7,01–7,10 (2H, m, Ar), 7,25 (1H, dt, Ar), 7,52 (1H, dt, Ar).

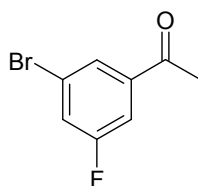
(R,S)-4-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AG)



- 5 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C se trata el 1-bromo-2-fluor-3-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-benceno sucesivamente con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 68%) en forma de goma anaranjada. $[M+H]^+ = 381,0$.

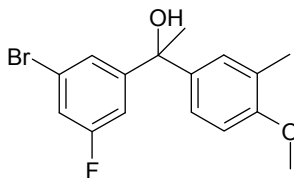
Obtención del bloque de síntesis AH

(RS)-4-(3-bromo-5-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-(3-bromo-5-fluorfenil)-etanona



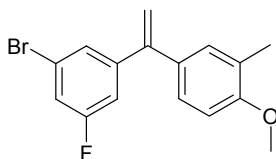
- 10 Se añade por goteo a -78°C el metil-litio (1,3 M en éter de dietilo, 35 ml) al ácido 3-bromo-5-fluorbenzoico (5 g) en éter de dietilo, manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . Se deja calentar la mezcla reaccionante a -10°C , se agita durante 1 h y después se trata cuidadosamente con una solución saturada de cloruro amónico (100 ml) hasta $\text{pH} = 3$. Se extrae el producto con éter de dietilo (2×100 ml), se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose la 1-(3-bromo-5-fluorfenil)etanona en forma de sólido blanco mate (4,67 g, 94%). RMN-H^1 (CDCl_3) $\delta = 2,59$ (3H, s, ArCOCH_3), 7,44 (1H, dd, Ar), 7,59 (1H, dd, Ar), 7,87 (1H, s, Ar).

(RS)-1-(3-bromo-5-fluorfenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)-etanol



- 20 Se suspenden a temperatura ambiente virutas de magnesio (627 mg) y un cristal de yodo en tetrahidrofurano (10 ml). Se les añaden ~ 5 ml de una solución de 4-bromo-2-metilanol (4,54 g) en tetrahidrofurano (50 ml). Se calienta la mezcla a reflujo hasta que se inicia la reacción (el color vira de marrón a incoloro en ~ 15 -30 min), pasado este tiempo se interrumpe el calentamiento. Se añade por goteo el resto de la solución de 4-bromo-2-metilanol para mantener un reflujo suave y después se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade por goteo una solución de 1-(3-bromo-5-fluorfenil)-etanona (4,67 g) en tetrahidrofurano (50 ml) manteniendo de nuevo un reflujo suave. Se calienta a reflujo durante 2 h, después se deja enfriar a temperatura ambiente, se vierte sobre agua-hielo (400 ml) y se elimina el disolvente por evaporación. Se extrae el producto con acetato de etilo (3×100 ml), se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose un aceite amarillo. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (mezcla 20:1 y después 5:1 de hexano/acetato de etilo) se obtiene el alcohol en forma de aceite amarillo (4,4 g, 60%). RMN-H^1 (CDCl_3) $\delta = ,88$ (3H, s, ArCH_3), 2,19 (3H, s, ArCH_3), 3,81 (3H, s, ArOCH_3), 6,76 (1H, d, Ar), 7,00–7,20 (4H, m, Ar), 7,34 (1H, t, Ar).

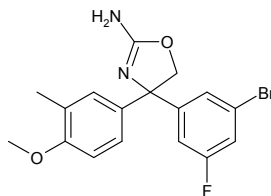
4-[1-(3-bromo-5-fluorfenil)vinil]-1-metoxi-2-metil-benceno



- 35 Se añade ácido sulfúrico concentrado (1 ml) al (R,S)-1-(3-bromo-5-fluorfenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)-etanol (4,4 g) en metanol (100 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. Pasadas 4 h, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el disolvente por evaporación. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae el producto con hexano (3×100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose un aceite amarillo. Por purificación mediante cromatografía flash eluyendo con hexano se obtiene el producto en forma de aceite amarillo pálido (3 g, 72%). RMN-H^1 (CDCl_3) $\delta = 2,21$

(3H, s, ArCH₃), 3,85 (3H, s, ArOCH₃), 5,34 y 5,42 (cada 1H, s, Ar₂C = CH₂), 6,80 (1H, d, Ar), 6,97 (1H, d, Ar), 7,00–7,10 (2H, m, Ar), 7,19 (1H, dt, Ar), 7,28 (1H, d, Ar).

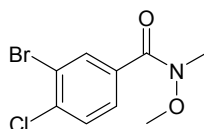
(RS)-4-(3-bromo-5-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AH)



5 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata el 1-bromo-3-fluor-5-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-benceno sucesivamente con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 23%) en forma de sólido blanco mate. $[M+H]^+ = 379,2$.

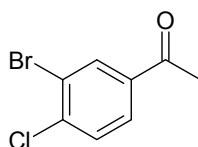
10 Obtención del bloque de síntesis AM

(RS)-4-(3-bromo-4-cloro-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
3-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida [203179-00-4]



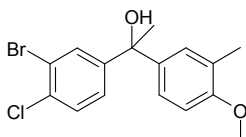
15 Se añade el carbonildiimidazol (7,2 g, 0,045 moles) en porciones a una suspensión agitada de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (10,0 g, 0,042 moles) en diclorometano (120 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a reflujo durante 30 minutos. Se añaden la trietilamina (6,3 ml, 0,045 moles) y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (4,2 g, 0,043 moles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con agua (75 ml) y se separan las fases. Se extrae la fracción acuosa con diclorometano (2 x 50 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con ácido cítrico (del 10%; 2 x 50 ml),
20 NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan (sulfato sódico) y se concentran, obteniéndose la 3-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de aceite incoloro (9,3 g, 79%). RMN-H¹ (300 MHz; DMSO-d₆) = 7,98 (1H, s, Ar), 7,60 (1H, d, J 7,2, Ar), 7,48 (1H, d, J 7,2, Ar), 3,54 (3H, s, Me), 3,36 (3H, s, Me).

1-(3-bromo-4-clorofenil)-etanona [54826-14-1]



25 Se añade a -78°C el bromuro de metil-magnesio (3 M en éter de dietilo, 16,7 ml) a la 3-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (9,3 g) en tetrahydrofurano (100 ml). Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata cuidadosamente con HCl 2 M hasta pH = 1. Se elimina el disolvente por evaporación y se extrae el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas,
30 se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente marrón. Se disuelve en diclorometano (200 ml) y se lava con una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml). Se seca la fase del diclorometano con sulfato sódico y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose la 1-(3-bromo-4-clorofenil)-etanona en forma de sólido ligeramente marrón (7,14 g, 92%). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,58 (3H, d, ArCOCH₃), 7,54 (1H, d, Ar), 7,80 (1H, dd Ar), 8,19 (1H, s, Ar).

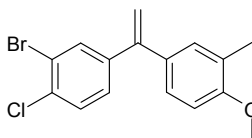
35 (RS)-1-(3-bromo-4-clorofenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)-etanol



40 Se disuelve el 5-bromo-2-metoxitolueno (6,4 g, 0,032 moles) en tetrahydrofurano (100 ml) y se añaden 5 ml de esta solución a una mezcla agitada de virutas de magnesio (0,90 g, 0,037 moles) e yodo (una cantidad catalítica) en tetrahydrofurano (10 ml). Se calienta la mezcla a un reflujo vigoroso hasta que se pierde un poco el color del yodo. Se interrumpe el calentamiento y se añade el bromuro restante para que se mantenga un reflujo suave. Se coloca de nuevo el matraz sobre el encamisado de calentamiento y se agita a reflujo durante 2 horas. Se retira el calentamiento y se añade una solución de 1-(3-bromo-4-clorofenil)-etanona (7,1 g, 0,030 moles) en tetrahydrofurano (100 ml) manteniendo un reflujo suave. Se coloca de nuevo la mezcla reaccionante en el encamisado de

calentamiento, se agita a reflujo durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo (300 ml). Se agita la mezcla durante 5 minutos y después se concentra para eliminar el tetrahidrofurano. Se diluye el residuo acuoso con cloruro amónico acuoso (100 ml), se extrae con acetato de etilo (3 × 200 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secan (sulfato sódico) y se concentran, obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite rojo, que se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo del 5 al 10% en hexano), obteniéndose el alcohol deseado en forma de aceite amarillo brillante (6,7 g, 71%). RMN- H^1 (300 MHz; $CDCl_3$) δ = 7,72 (1H, d, J 2,1, Ar), 7,35 (1H, d, J 8,5, Ar), 7,23–7,13 (3H, m, Ar), 6,76 (1H, d, J 8,5, Ar), 3,82 (3H, s, OMe), 2,19 (3H, s, Me), 2,11 (1H, s, OH), 1,88 (3H, s, Me).

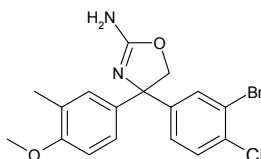
10 2-bromo-1-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-benceno



Se añade cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) a una solución agitada de 1-(3-bromo-4-clorofenil)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)-etanol (6,7 g, 0,019 moles) en metanol (200 ml). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 90 minutos y después se concentra para eliminar el metanol. Se reparte el residuo entre hexano (100 ml) y agua (150 ml) y se separan las fases. Se extrae la fracción acuosa con hexano (2 × 75 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (75 ml), se secan (sulfato sódico) y se concentran, obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite amarillo, que se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo del 0 al 1% en hexano), obteniéndose el alqueno en forma de aceite incoloro que cristaliza lentamente (4,5 g, 70%), de p.f. = 79–81°C. RMN- H^1 (300 MHz; $CDCl_3$) δ = 7,61 (1H, d, J 2,1, Ar), 7,39 (1H, d, J 8,3, Ar), 7,21 (1H, dd J 8,3 & 2,1, Ar), 7,09–7,06 (2H, m, Ar), 6,79 (1H, d, J 8,3, Ar), 5,41 (1H, s, olefínico), 5,33 (1H, s, olefínico), 3,85 (3H, s, OMe), 2,21 (3H, s, Me).

20

(RS)-4-(3-bromo-4-cloro-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AM)

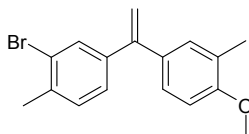


De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 2-bromo-1-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 36%) en forma de goma anaranjada. $[M+H]^+$ = 397,0.

25

Obtención del bloque de síntesis AN

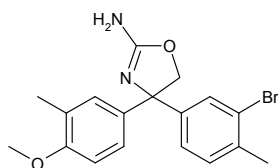
30 (RS)-4-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
2-bromo-4-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-1-metil-benceno



Se suspenden a temperatura ambiente virutas de magnesio (342 mg) y un cristal de yodo en tetrahidrofurano (5 ml). Se les añaden ~5 ml de una solución de 4-bromo-2-metilanol (2,48 g) en tetrahidrofurano (25 ml). Se calienta la mezcla a reflujo hasta que se inicia la reacción (el color vira de marrón a incoloro en ~15-30 min), pasado este tiempo se interrumpe el calentamiento. Se añade por goteo el resto de la solución de 4-bromo-2-metilanol solución para mantener un reflujo suave y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se añade por goteo una solución de 4-metil-3-bromoacetofenona (2,5 g) en tetrahidrofurano (25 ml), manteniendo de nuevo un reflujo suave. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente con vacío. Se trata la mezcla reaccionante con HCl 2 M (20 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (3 × 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo. Por purificación mediante cromatografía flash (hexano) se obtiene el 2-bromo-4-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-1-metil-benceno en forma de aceite incoloro, que solidifica en reposo (2,19 g, 59%), de p.f. = 48–51°C. RMN- H^1 (300 MHz; $CDCl_3$) δ = 2,20 (3H, s, $ArCH_3$), 2,41 (3H, s, $ArCH_3$), 3,85 (3H, s, $ArOCH_3$), 5,30 y 5,35 (cada 1H, s, $Ar_2C = CH_2$), 6,79 (1H, d, Ar), 7,09–7,17 (4H, m, Ar), 7,53 (1H, s, Ar)

45

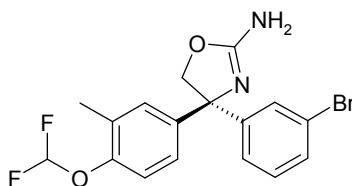
(RS)-4-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AN)



- 5 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-2-metil-5-[1-(4-metoxi-3-metilfenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 29%) en forma de goma anaranjada. $[M+H]^+ = 375,1$.

Obtención del bloque de síntesis AO

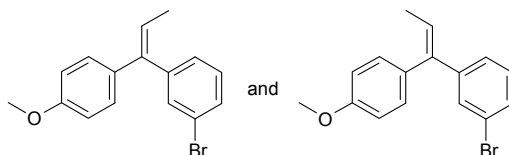
(R)-(-)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 Se divide una solución de 1,95 g de (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis S) en diclorometano en partes alícuotas de 200 mg, que se separan por HPLC quiral (Chiralpak AD) empleando como eluyente una mezcla 92:8 de heptano y isopropanol. Se reúnen las fracciones que presentan valores e.e. comprendidos entre el 99,7% y el 98,4% del primer enantiómero eluido, obteniéndose 994 mg de la (S)-(+)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de aceite incoloro, que cristaliza en reposo. Se aísla el enantiómero eluido en último lugar, la (R)-(-)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, obteniéndose 628 mg (96,8% de e.e.) en forma de aceite incoloro, que cristaliza en reposo. Se obtiene además una fracción (137 mg) que contiene a los isómeros.

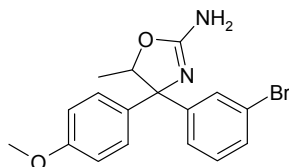
Obtención del bloque de síntesis AP

- 20 (4RS,5RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(E/Z)-1-[1-(3-bromo-fenil)-propenil]-4-metoxi-benceno



- 25 De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, la reacción de la 3-bromopropiofenona con bromuro de 4-metoxifenil-magnesio permite obtener el 1-(3-bromo-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose la mezcla trans-cis (E/Z) del 1-[1-(3-bromo-fenil)-propenil]-4-metoxi-benceno.

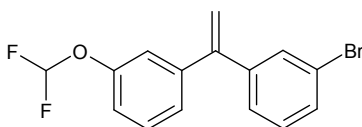
(4RS,5RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AP)



- 30 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el (E/Z)-1-[1-(3-bromo-fenil)-propenil]-4-metoxi-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico. Después de la cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol = de 100/0 a 95/5 se obtiene la (4RS,5RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 13%).
- 35 Masa (calculada) $C_{17}H_{17}BrN_2O_2$ [360]; (hallada) $[M+H]^+ = 361, 363$.

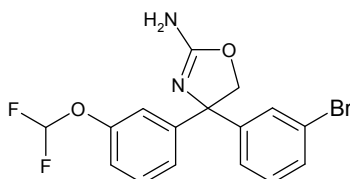
Obtención del bloque de síntesis AQ

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-difluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-3-[1-(3-difluorometoxi-fenil)-vinil]-benceno



- De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, la reacción de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-etanona con 3-bromofenil-litio permite obtener el (3-bromo-fenil)-(3-difluorometoxi-fenil)-metanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el 1-bromo-3-[1-(3-difluorometoxi-fenil)-vinil]-benceno (rendimiento = 68% del rendimiento teórico) en forma de aceite ligeramente amarillo. CCF: R_f : 0,66 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

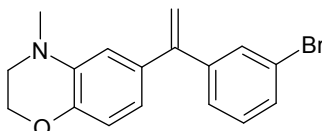
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(3-difluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AQ)



- 10 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C se trata sucesivamente el 1-bromo-3-[1-(3-difluorometoxi-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 13%) en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) $C_{16}H_{13}BrF_2N_2O_2$ [382]; (hallada) $[M+H]^+$ = 383, 385.

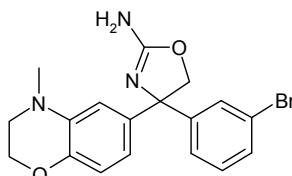
15 Obtención del bloque de síntesis AR

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina 6-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



- 20 De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, se transforma la 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina [Tetrahedron Letters 47(44), 7823-7826, 2006] en el correspondiente reactivo de Grignard y se hace reaccionar con la 3-bromo-acetofenona, obteniéndose el (RS)-1-(3-bromo-fenil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 87% del rendimiento teórico) en forma de aceite ligeramente amarillo. CCF: R_f : 0,52 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 2:1, UV, 254 nm).

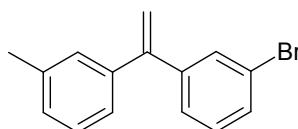
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AR)



- 30 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente la 6-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 37%) en forma de espuma ligeramente marrón. Masa (calculada) $C_{18}H_{18}BrN_3O_2$ [387]; (hallada) $[M+H]^+$ = 388, 390.

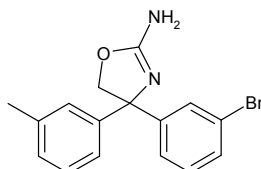
35 Obtención del bloque de síntesis AS

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-m-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina 1-bromo-3-[1-(3-metil-fenil)-vinil]-benceno



- De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, con la reacción del bromuro de 3-metilfenil-magnesio y la 3-bromoacetofenona se obtiene el 1-(3-bromo-fenil)-1-m-tolil-etanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 66% del rendimiento teórico) en forma de aceite incoloro. CCF: R_f: 0,83 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

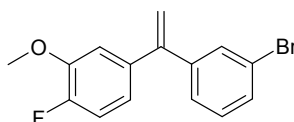
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-m-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AS)



- De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-[1-(3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 48%) en forma de sólido blanco. Masa (calculada) C₁₆H₁₅BrN₂O [330]; (hallada) [M+H]⁺ = 331, 333.

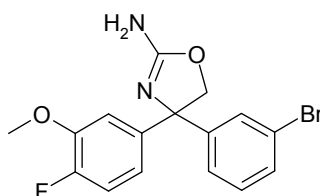
Obtención del bloque de síntesis AT

- (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-fluor-2-metoxi-benceno



- De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, por reacción de la 4-fluor-3-metoxi-acetofenona con 3-bromofenil-litio se obtiene el (RS)-1-(3-bromo-fenil)-1-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-etanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 91% del rendimiento teórico) en forma de aceite ligeramente amarillo. CCF: R_f: 0,69 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

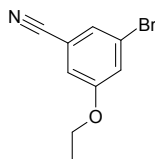
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AT)



- De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 4-[1-(3-bromo-fenil)-vinil]-1-fluor-2-metoxi-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 62%) en forma de sólido blanco. Masa (calculada) C₁₆H₁₄BrFN₂O₂ [364]; (hallada) [M+H]⁺ = 365, 367.

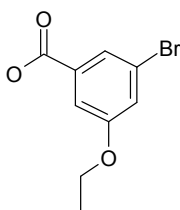
Obtención del bloque de síntesis AU

(RS)-4-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina 3-bromo-5-etoxi-benzonitrilo



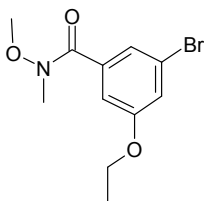
- De modo similar al procedimiento descrito en WO 2007-060448, por reacción del 3-bromo-5-fluorbenzonitrilo con etanol empleando como base la bis(trimetilsilil)amida sódica se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (rendimiento = 44% del rendimiento teórico).

ácido 3-bromo-5-etoxi-benzoico [855198-27-5]



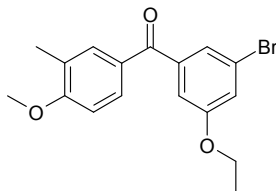
Se trata una solución de 3-bromo-5-etoxi-benzonitrilo (529 mg, 2,3 mmoles) en una mezcla de etanol (8 ml) y agua (1 ml) con una solución de hidróxido sódico (del 47%, 0,66 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Para la purificación se concentra la mezcla a presión reducida y se disuelve el residuo aceitoso en éter de metilo y tert-butilo (60 ml) y agua (30 ml). Se separa la fase orgánica y se concentra, después se trata otra vez con éter de metilo y tert-butilo (120 ml) y ácido clorhídrico 1 N (60 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces más con éter de metilo y tert-butilo (2x60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo y se emplea para el paso siguiente sin más purificación. Masa (calculada) $C_9H_9BrO_3$ [244]; (hallada) $[M-H]^+ = 243, 245$.

3-bromo-5-etoxi-N-metoxi-N-metil-benzamida



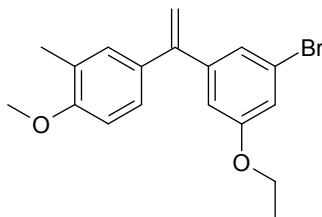
Se obtiene el compuesto epigrafiado por una condensación estándar del ácido 3-bromo 5-etoxi-benzoico y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) $C_{11}H_{14}BrNO_3$ [287]; (hallada) $[M+H]^+ = 288, 290$.

(3-bromo-5-etoxi-fenil)-(4-metoxi-3-metil-fenil)-metanona



Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de 4-bromo-2-metilanol (0,984 g, 4,9 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) a magnesio en polvo (0,127 g, 5,2 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml). Con calentamiento externo se lleva la mezcla reaccionante a ebullición en reflujo. Una vez finalizada la adición, se mantiene el reflujo durante 1 hora. Después se enfría la mezcla a 15°C , se diluye con tetrahidrofurano (1 ml) y se le añade por goteo una solución de 3-bromo-5-etoxi-N-metoxi-N-metil-benzamida (1,238 g, 4,3 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. Para la purificación se enfría a 5°C y se hidroliza con una solución saturada de cloruro amónico (25 ml). Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100/0 a 6/1. Se obtienen 1,16 g (77% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) $C_{17}H_{17}BrO_3$ [348]; (hallada) $[M+H]^+ = 349, 351$.

1-bromo-3-(etoxi)-5-(1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil)-benceno

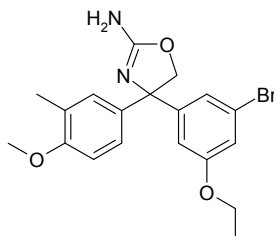


Se enfría a -15°C una suspensión de (3-bromo-5-etoxi-fenil)-(4-metoxi-3-metil-fenil)-metanona (1,12 g, 3,2 mmoles) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,92 g, 8,2 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) y se trata con tert-butolato potásico (0,916 g, 8,2 mmoles). Después de 10 minutos a -15°C se deja calentar la suspensión amarilla a temperatura ambiente. Pasadas 15 horas se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Se separa la fase orgánica, se

seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100/0 a 6/1. Se obtiene 1,00 g (90% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. Masa (calculada) $C_{18}H_{19}BrO_2$ [346]; (hallada) $[M+H]^+ = 347, 349$.

5

(RS)-4-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AU)



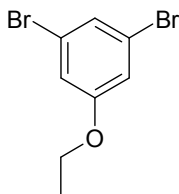
De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(etoxi)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 69%) en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) $C_{19}H_{21}BrN_2O_3$ [404]; (hallada) $[M+H]^+ = 405, 407$.

10

Obtención del bloque de síntesis AV

(RS)-4-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1,3-dibromo-5-etoxi-benceno

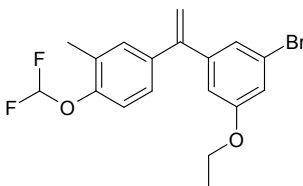
15



Se trata una dispersión de 3,5-dibromofenol (0,398 g, 1,6 mmoles) y carbonato potásico (0,437 g, 3,2 mmoles) en 2-butanona (4 ml) con sulfato de dietilo (0,246 g, 1,6 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 15 horas. Se enfría la suspensión viscosa resultante a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (0,38 g, 86% del rendimiento teórico) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

20

1-bromo-3-(etoxi)-5-[1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno

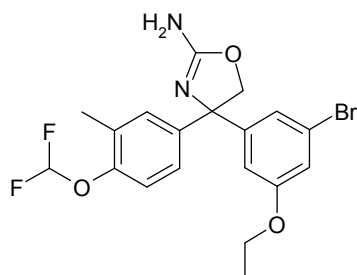


25

De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, por tratamiento de la 1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-etanona con 1,3-dibromo-5-etoximetil-benceno transformado previamente en el correspondiente reactivo de Grignard, se obtiene el (RS)-1-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-etanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 67% del rendimiento teórico) en forma de aceite incoloro. CCF: R_f : 0,71 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

30

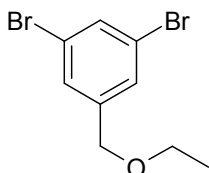
(RS)-4-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AV)



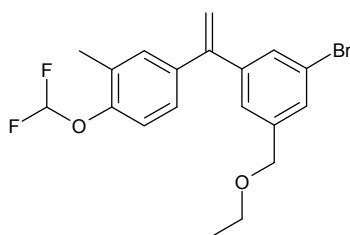
- 5 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(etoxi)-5-[1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 71%) en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) $C_{19}H_{19}BrF_2N_2O_3$ [440]; (hallada) $[M+H]^+$ = 441, 443.

Obtención del bloque de síntesis AW

(RS)-4-(3-bromo-5-etoximetil-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1,3-dibromo-5-etoximetil-benceno

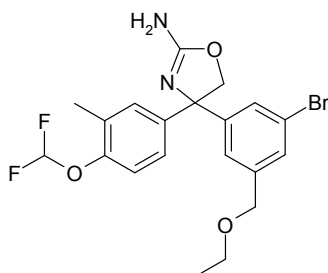


- 10 Se enfría a 5°C una solución del alcohol 3,5-dibromobencílico (2,0 h, 8 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) y se trata con hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite; 316 mg, 8 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 15 min. Se añade el yoduro de etilo (2,35 g, 15 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 h. Para la purificación se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con una mezcla de acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se obtienen 1,15 g del compuesto epigrafiado (rendimiento = 52%) en forma de aceite amarillo de una pureza suficiente para poder utilizarse en el paso siguiente sin más purificación.
- 15
- 20 1-bromo-3-(etoximetil)-5-[1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno



- 25 De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, por tratamiento de la 1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-etanol con 1,3-dibromo-5-etoximetil-benceno que previamente ha reaccionado con n-butil-litio, se obtiene el (RS)-1-(3-bromo-5-etoximetil-fenil)-1-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-etanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 47% del rendimiento teórico) en forma de aceite ligeramente amarillo. Masa (calculada) $C_{19}H_{19}BrF_2O_2$ [396]; (hallada) $[M]^+$ = 396, 398.

- 30 (RS)-4-(3-bromo-5-etoximetil-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AW)

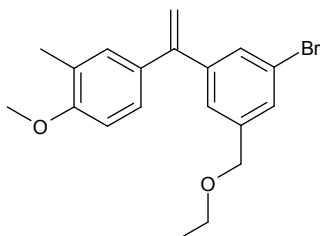


De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(etoximetil)-5-[1-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 25%) en forma de sólido blanco. Masa (calculada) $C_{20}H_{21}BrF_2N_2O_3$ [454]; (hallada) $[M]^+ = 455, 457$.

5

Obtención del bloque de síntesis AX

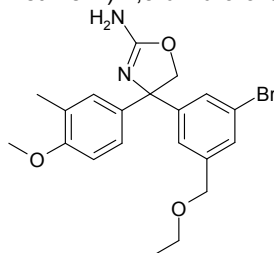
(RS)-4-(3-bromo-5-etoximetil-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
1-bromo-3-(etoximetil)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno



- 10 De modo similar al orden de reacciones descrito para el bloque de síntesis C, por tratamiento de la 1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etanona con 1,3-dibromo-5-etoximetil-benceno que previamente ha reaccionado con n-butil-litio se obtiene el (RS)-1-(3-bromo-5-etoximetil-fenil)-1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etanol, que se emplea como material en bruto para la siguiente reacción de eliminación con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 86% del rendimiento teórico) en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) $C_{19}H_{21}BrO_2$ [360]; (hallada) $[M+H]^+ = 361, 363$.

15

(RS)-4-(3-bromo-5-etoximetil-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AX)

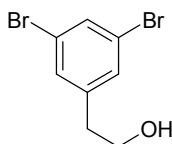


- 20 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(etoximetil)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 42%) en forma de espuma blanca. Masa (calculada) $C_{20}H_{23}BrN_2O_3$ [418]; (hallada) $[M+H]^+ = 419, 421$.

20

Obtención del bloque de síntesis AY

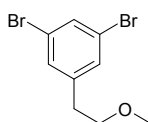
- 25 (RS)-4-[3-bromo-5-(2-metoxi-etil)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
2-(3,5-dibromo-fenil)-etanol [75894-93-8]



- 30 Se enfría a 0°C una solución del ácido (3,5-dibromo-fenil)acético (1,543 g, 5,2 mmoles) en tetrahydrofurano (40 ml). Se le añaden en 30 minutos un complejo de borano y tetrahydrofurano (1 M, 9,19 ml). Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente en 25 minutos. Después de 3 horas se enfría la mezcla a -2°C, se trata con metanol (10 ml) y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava la solución resultante con ácido clorhídrico (1 N, 50 ml), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100/0 a 2/1. Se obtienen 1,29 g (88% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. Masa (calculada) $C_8H_8Br_2O$ [278]; (hallada) $[M]^+ = 278, 280$.

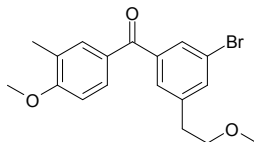
35

1,3-dibromo-5-(2-metoxi-etil)-benceno



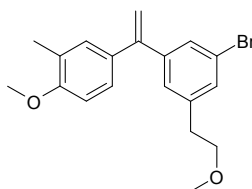
De modo similar al procedimiento descrito para el bloque de síntesis AW, por alquilación del 2-(3,5-dibromo-fenil)-etanol con yodometano empleando como base el hidruro sódico se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% en forma de aceite ligeramente amarillo.

- 5 [3-bromo-5-(2-metoxi-etil)-fenil]-(4-metoxi-3-metil-fenil)-metanona



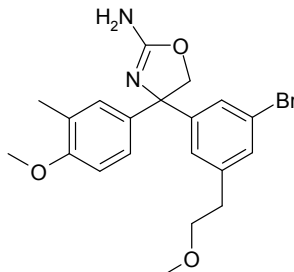
- 10 De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por reacción de la 4,N-dimetoxi-3,N-dimetil-benzamida, obtenida previamente por condensación estándar del ácido 4-metoxi-3-metil-benzoico y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina y 1,3-dibromo-5-(2-metoxi-etil)-benceno, que ha reaccionado previamente con n-butil-litio, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 53% del rendimiento teórico). Masa (calculada) $C_{18}H_{19}BrO_3$ [362]; (hallada) $[M+H]^+$ = 363, 365.

1-bromo-3-(2-metoxietil)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno



- 15 De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por olefinación de Wittig de la [3-bromo-5-(2-metoxi-etil)-fenil]-(4-metoxi-3-metil-fenil)-metanona con bromuro de metiltrifenilfosfonio se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 79% del rendimiento teórico). CCF: R_f : 0,59 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

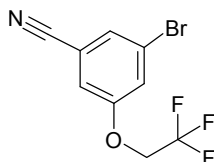
- 20 (RS)-4-[3-bromo-5-(2-metoxi-etil)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AY)



- 25 De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(2-metoxietil)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 58%) en forma de espuma blanca. Masa (calculada) $C_{20}H_{23}BrN_2O_3$ [418]; (hallada) $[M]^+$ = 419, 421.

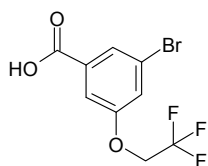
Obtención del bloque de síntesis AZ

(RS)-4-[3-bromo-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
3-bromo-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo



- 30 De modo similar al procedimiento descrito en WO 2007-060448, por reacción del 3-bromo-5-fluorbenzonitrilo con 2,2,2-trifluor-etanol empleando como base la bis(trimetilsilil)amida sódica se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 77% del rendimiento teórico).

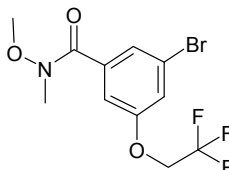
- 35 ácido 3-bromo-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico



De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por saponificación del 3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 91% del rendimiento teórico). Masa (calculada) $C_9H_6BrF_3O_3$ [298]; (hallada) $[M-H]^+ = 297, 299$.

5

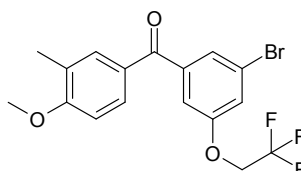
3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado por condensación estándar del ácido 3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina en forma de sólido blanco. Masa (calculada) $C_{11}H_{11}BrF_3NO_3$ [341]; (hallada) $[M+H]^+ = 342, 344$.

10

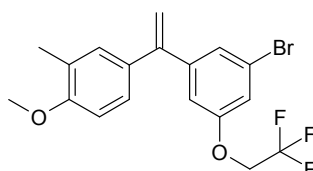
[3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-(4-metoxi-3-metil-fenil)-metanona



15

De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por reacción de la 3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida y 4-bromo-1-metoxi-2-metil-benceno, transformado previamente en reactivo de Grignard, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 75% del rendimiento teórico). Masa (calculada) $C_{17}H_{14}BrF_3O_3$ [402]; (hallada) $[M]^+ = 403, 405$.

1-bromo-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno

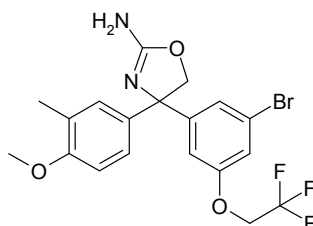


20

De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por olefinación de Wittig de la [3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-(4-metoxi-3-metil-fenil)-metanona con bromuro de metiltriphenilfosfonio se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 81% del rendimiento teórico). CCF: R_f : 0,62 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

25

(RS)-4-[3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AZ)

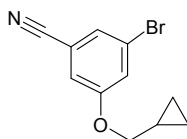


30

De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 49%) en forma de espuma blanca. Masa (calculada) $C_{19}H_{18}BrF_3N_2O_3$ [458]; (hallada) $[M+H]^+ = 459, 461$.

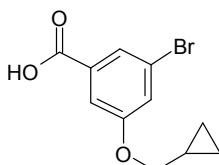
Obtención del bloque de síntesis BA

(RS)-4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-benzonitrilo



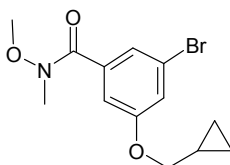
- 5 De modo similar al procedimiento descrito en WO 2007-060448, por reacción del 3-bromo-5-fluorbenzonitrilo con hidroximetilciclopropano empleando como base la bis(trimetilsilil)amida sódica se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 84% del rendimiento teórico). CCF: R_f: 0,55 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 6:1, UV, 254 nm).

ácido 3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-benzoico



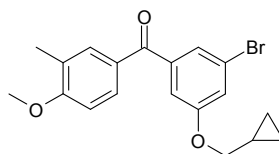
- 10 De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por saponificación del 3-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-benzonitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 97% del rendimiento teórico). Masa (calculada) C₁₁H₁₁BrO₃ [270]; (hallada) [M-H]⁺ = 269, 271.

- 15 3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-N-metoxi-N-metil-benzamida



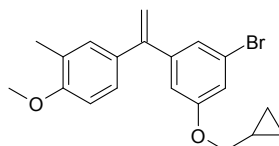
Se obtiene el compuesto epigrafiado por condensación estándar del ácido 3-bromo-5 ciclopropilmetoxi-benzoico y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina en forma de aceite incoloro. Masa (calculada) C₁₃H₁₆BrNO₃ [313]; (hallada) [M+H]⁺ = 314, 316.

- 20 (3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-(4-metoxi-3-metil-fenil)metanona



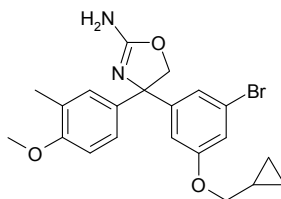
- 25 De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por reacción de la 3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-N-metoxi-N-metil-benzamida y 4-bromo-1-metoxi-2-metil-benceno, transformado previamente en reactivo de Grignard, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 76% del rendimiento teórico). Masa (calculada) C₁₉H₁₉BrO₃ [374]; (hallada) [M+H]⁺ = 375, 377.

1-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno



- 30 De manera similar al procedimiento descrito para la obtención del bloque de síntesis AU, por olefinación de Wittig de la (3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-(4-metoxi-3-metil-fenil)metanona con bromuro de metiltrifenilfosfonio se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 90% del rendimiento teórico). CCF: R_f: 0,63 (gel de sílice; heptano:acetato de etilo = 4:1, UV, 254 nm).

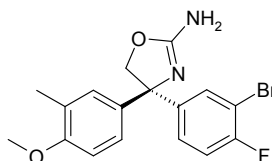
- 35 (RS)-4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis BA)



- De manera similar a la descrita para la obtención del bloque de síntesis C, se trata sucesivamente el 1-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-5-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-benceno con yodo y cianato de plata, después con una solución de hidróxido amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 49%) en forma de espuma blanca.
- 5 Masa (calculada) $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$ [430]; (hallada) $[M+H]^+ = 431, 433$.

Obtención del bloque de síntesis BB

(R)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

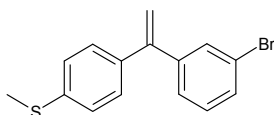


- 10 Se divide una solución de 0,90 g de (RS)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis E) en diclorometano en partes alícuotas de 200 mg que se separan por HPLC quiral (Chiralpak AD) empleando como eluyente una mezcla 90:10 de heptano y etanol. Se reúnen las fracciones del enantiómero eluido en primer lugar, obteniéndose 406 mg de la (S)-(+)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de sólido blanco. Se aísla el enantiómero que eluye en último lugar, la
- 15 (R)-4-(3-bromo-4-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, obteniéndose 381 mg en forma de sólido blanco.

Obtención del bloque de síntesis BD

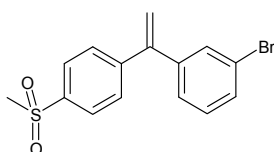
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- 20 1-bromo-3-(1-[4-metilsulfanil-fenil]-vinil)-benceno



- En atmósfera de gas inerte se añade a -78°C durante 20 min una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 4,50 ml, 7,20 mmoles, 1,2 eq.) a una solución de 1,3-dibromobenceno (0,80 ml, 6,61 mmoles, 1,1 eq.) en 15 ml de tetrahidrofurano seco. Se forma una suspensión blanca, que se agita a -78°C durante 30 min. Se añade por goteo
- 25 una solución de 1-(4-metilsulfanil-fenil)-etanon (1 g, 6,01 mmoles, 1,0 eq.) en 10 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica la formación completa del alcohol terciario. Se trata la solución con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después se añade agua. Se añade ácido clorhídrico 2N para ajustar el pH a 5. Se separan las dos fases; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material en bruto en una
- 30 mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico (10 ml de ácido acético, 0,3 ml de ácido sulfúrico) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h; entonces se analiza por LC-EM, que indica la formación completa del producto deseado. Se trata la solución con hielo y se le añade diclorometano (20 ml). Se forman dos fases, que se separan. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por
- 35 cromatografía flash eluyendo con ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de líquido anaranjado (1,61 g, rendimiento = 88% del conjunto de los dos pasos).
 $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3) $\delta = 2,50$ (s, 3H), 5,44 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,20-7,93 (m, 7H).

1-bromo-3-(1-[4-metanosulfonil-fenil]-vinil)-benceno

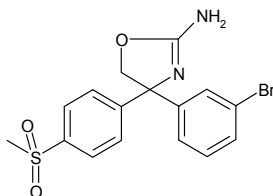


- 40 A una solución de 1-bromo-3-(1-[4-metilsulfanil-fenil]-vinil)-benceno (0,5 g, 0,16 mmoles, 1 eq.) en metanol (15 ml) se le añade durante 5 min el Oxone[®] (2,0 g, 0,32 mmoles, 2,0 eq.) disuelto en agua (15 ml). Después de agitar a

25°C durante 2 h, se diluye la mezcla reaccionante con agua (40 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml) y se seca con sulfato magnésico. Después de la filtración y concentración, se cromatografía el material en bruto (gel de sílice: ciclohexano/ acetato de etilo, 4:1), obteniéndose un aceite (0,3 g, 56 rendimiento %).

5 RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 3,09 (s, 3H), 5,60 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,22-7,93 (m, 7H).

(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis BD)



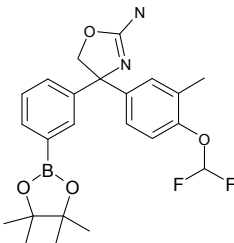
10 Se añade por goteo (15 min) a 0°C una solución de yodo (0,23 g, 0,9 mmoles, 1,1 eq.) en 30 ml de acetato de etilo a una suspensión de 1-bromo-3-(1-[4-metanosulfonil-fenil]-vinil)-benceno (0,3 g, 0,83 mmoles, 1,0 eq.) y cianato de plata (0,15 g, 1,03 mmoles, 1,2 eq.) en acetonitrilo/acetato de etilo (10 ml/5 ml). Una vez finalizada la adición se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, la cual indica que el material de partida se ha consumido. Se filtra la mezcla y se concentra la solución resultante a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 50 ml de una solución de hidróxido amónico y se agita a temperatura ambiente durante 4 h y a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano a la suspensión y se separan las dos fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente diclorometano/metanol 0-2%. Se obtienen 0,15 g del producto deseado en forma de aceite amarillo pálido (rendimiento = 25%).

15 Masa (calculada) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ [395]; (hallada) $[\text{M}+2\text{H}^+] = 397$. LC Rt = 1,52 min (método de 10 min), pureza = 95% UV.

20 RMN- ^1H (DMSO-d_6) = 3,15 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,38 (ancha s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,68-7,84 (dd, 4H).

Obtención del bloque de síntesis BE

25 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se introduce una solución desgasificada de 4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis S, 1,0 g, 2,5 mmoles, 1,0 eq.) en sulfóxido de dimetilo (8 ml) en un tubo, en el que se ha depositado previamente una mezcla de bis(pinacolato)diboro (0,83 g, 3,2 mmoles, 1,1 eq.), acetato potásico (0,73 g, 7,5 mmoles, 3,0 eq.) y un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)-diclorometano (37 mg, 0,05 mmoles, 0,03 eq.); se sella el tubo y se calienta a 85°C durante 3 h. Una vez finalizada la reacción se añade agua (80 ml), se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml), se seca (sulfato sódico) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa con clasificación de masas, obteniéndose un sólido blanco (20%).

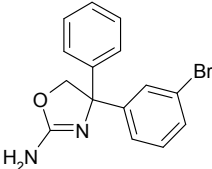
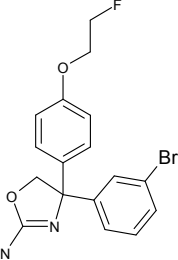
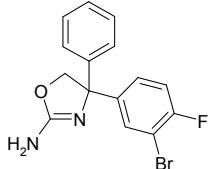
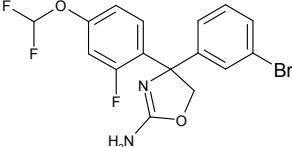
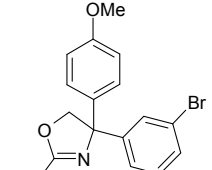
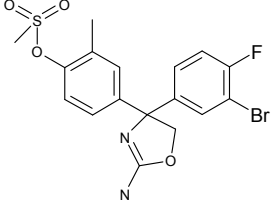
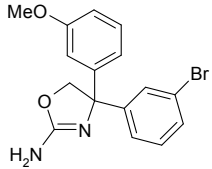
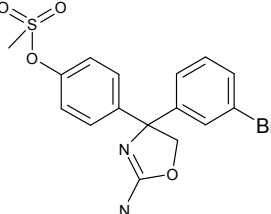
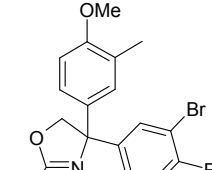
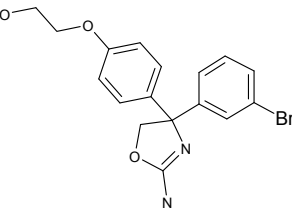
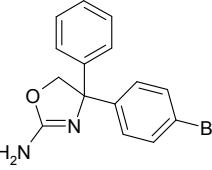
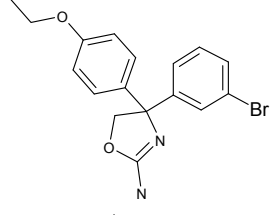
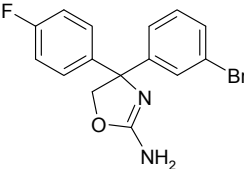
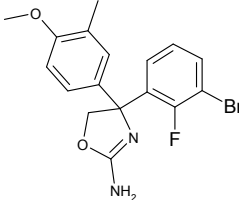
35 Masa (calculada) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ [444]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 445$. LC Rt = 1,75 min (método de 5 min).

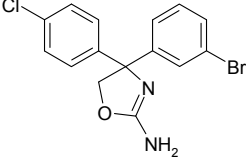
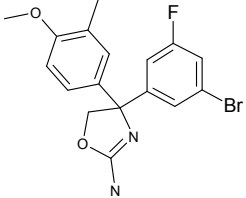
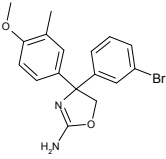
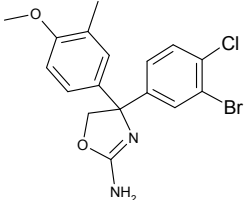
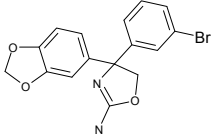
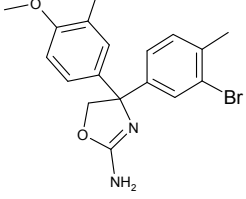
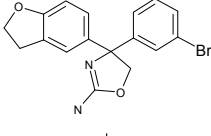
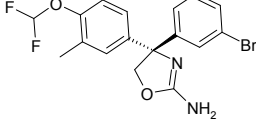
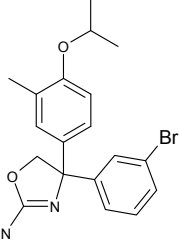
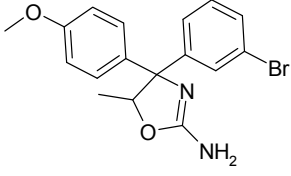
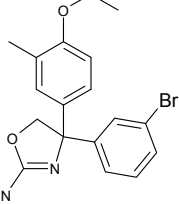
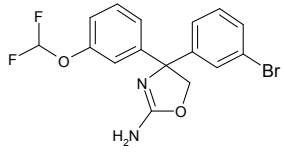
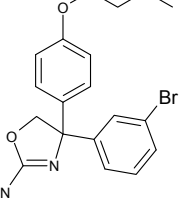
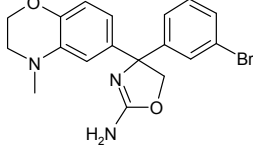
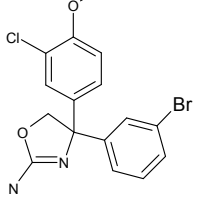
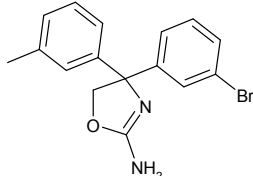
40

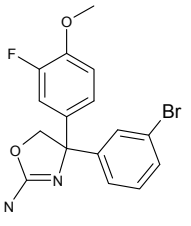
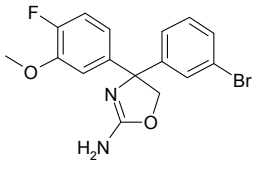
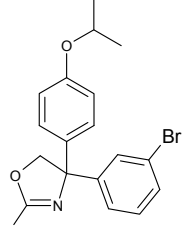
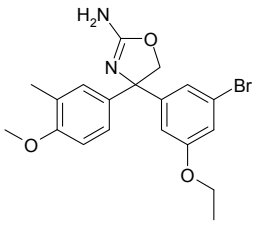
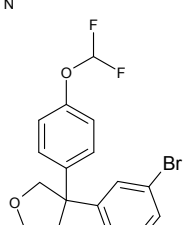
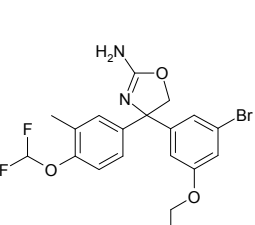
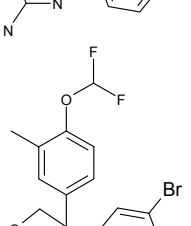
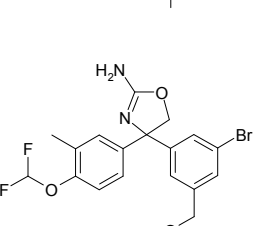
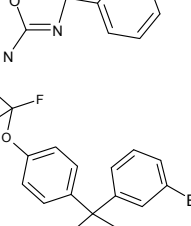
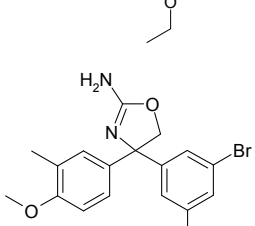
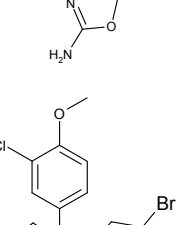
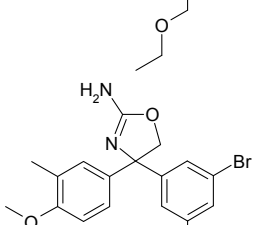
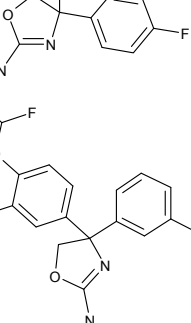
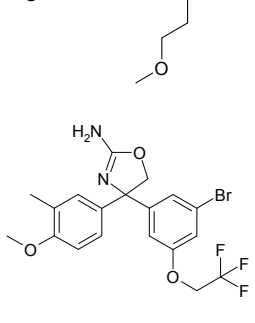
45

50

Tabla 1: Lista de compuestos intermedios de la fórmula II

Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis	Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis
	A		AA
	B		AB
	C		AC
	D		AD
	E		AE
	F		AF
	G		AG

Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis	Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis
	H		AH
	I		AM
	J		AN
	K		AO
	L		AP
	M		AQ
	N		AR
	O		AS

Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis	Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis
	P		AT
	Q		AU
	R		AV
	S		AW
	T		AX
	U		AY
	V		AZ

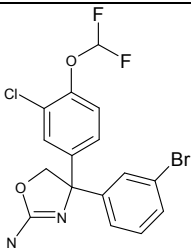
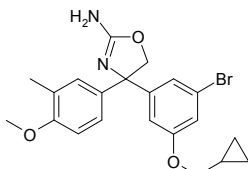
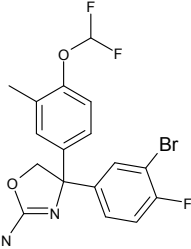
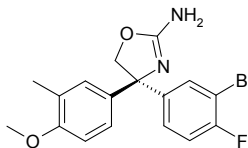
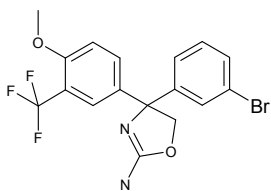
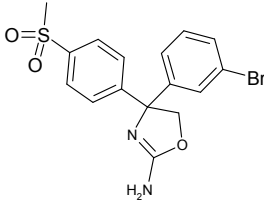
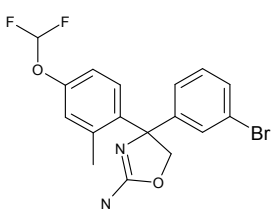
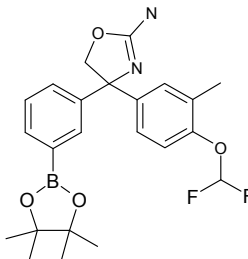
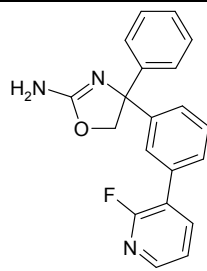
Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis	Compuesto intermedio de la fórmula II	Bloque de síntesis
	W		BA
	X		BB
	Y		BD
	Z		BE

Tabla 2: Procedimientos experimentales con la síntesis de los compuestos de los ejemplos 1 – 207.

En la tabla 2 se recogen los compuestos, que se obtienen con arreglo al método indicado en la última columna de la tabla y se presentado con detalle en la anterior descripción.

5

Aparte de los ejemplos 31, 32, 33, 39A, 85, 87, 94A, 158, 159, 168, 169, 170, 171 y 175, todos los compuestos de los demás ejemplos se obtienen con arreglo a los procedimientos generales de 1 a 5. La síntesis de los compuestos de los ejemplos 31, 32, 33, 39A, 85, 87, 94A, 158, 159, 168, 169, 170, 171 y 175 se describen después de la tabla 2.

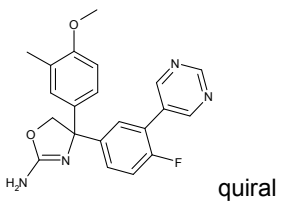
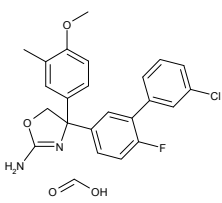
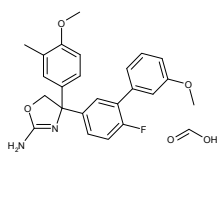
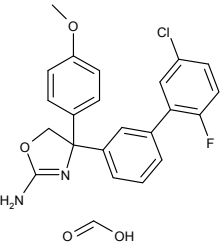
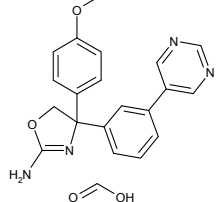
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
1		(RS)-4-[3-(2-fluoropyridin-3-yl)-fenil]-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina	334	92	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,22 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,43 (m, 6H); 7,27 (m, 2H); 7,16 (m, 1H); 6,24 (bs, 2H); 4,71 (m, 2H).	A/3

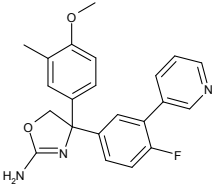
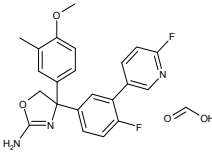
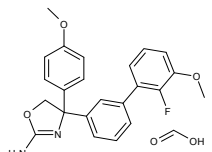
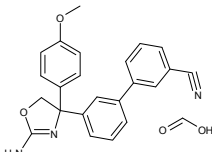
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
2		(RS)-4-(3'-fluor-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	333	96	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 7,59 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,33 (m, 5H); 7,25 (m, 2H); 7,01 (m, 1H); 5,01 (bs, 2H); 4,83 (m, 2H).	A/3
3		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	349	100	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 9,80 (bs, 3H); 8,52 (s, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,33 (m, 8H); 5,08 (d, 1H); 5,04 (d, 1H).	A/4
3A		(S)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	349*	99,8*		quiral
3B		(R)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	349*	94,4*		quiral
4		(RS)-4-(2'-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	363	98	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,13 (s, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,31 (m, 4H); 7,16 (m, 3H); 6,94 (m, 1H); 6,31 (bs, 3H); 4,70 (m, 2H); 3,84 (s, 3H).	A/3
5		(RS)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	334	100	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,72 (m, 1H); 8,56 (bd, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 6,31 (bs, 3H); 4,81 (d, 1H); 4,69	A/3

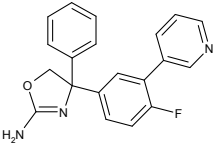
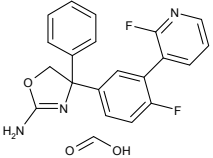
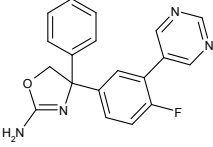
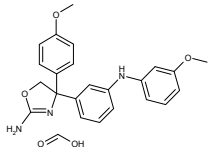
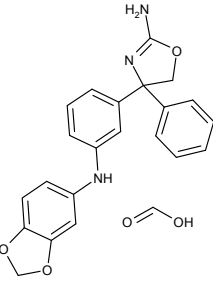
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
					(d, 1H).	
6		(RS)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	363	100	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,42 (s, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,40 (m, 6H); 7,08 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 5,31 (m, 2H); 3,79 (s, 3H).	A/3
7		(RS)-4-(3'-cloro-6-fluor-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	367	100	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,40 (s, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,42 (m, 10H); 7,27 (m, 1H); 5,29 (m, 2H).	B/4
8		(RS)-4-[4-fluor-3-(3-fluor-piridin-4-il)-fenil]-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	352	100	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,57 (m, 1H); 8,49 (m, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,41 (m, 7H); 5,33 (m, 2H).	B/3
9		(RS)-4-(6-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	363	100	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,42 (s, 1H); 7,40 (m, 8H); 7,24 (m, 1H); 7,03 (m, 2H); 6,94 (m, 1H); 5,23 (m, 2H); 3,81 (s, 3H).	B/3
10		(RS)-4-(4-metoxi-fenil)-4-(3'-metil-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	359	99	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,15 (s, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,37 (m, 8H); 7,15 (m, 1H); 6,82 (m, 2H); 4,70 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).	C/3

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
11		(RS)-4-[3-(6-fluoropyridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	364	95	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,46 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,38 (m, 6H); 6,82 (m, 2H); 6,40 (bs, 3H); 4,75 (d, 1H); 4,68 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).	C/3
12		(RS)-4-(4-metoxi-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	364	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,81 (m, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,47 (m, 4H); 7,35 (m, 2H); 6,83 (m, 2H); 4,79(d, 1H); 4,71 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).	C/3
13		(RS)-4-(3'-fluor-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	363	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,15 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,42 (m, 8H); 7,18 (m, 1H); 6,83 (m, 2H); 4,76 (d, 1H); 4,71 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).	C/3
14		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	379	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,15 (s, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,41 (m, 7H); 6,82 (m, 2H); 4,72 (m, 2H); 3,68 (s, 3H).	C/4
15		(RS)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	375	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,14 (s, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,34 (m, 5H); 7,10 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,83 (m, 2H); 4,70 (m, 2H); 3,79 (s,	C/3

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
16		(RS)-4-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	379	96	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,13 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,42 (m, 5H); 7,18 (m, 1H); 7,02 (m, 2H); 6,73 (m, 1H); 6,37 (bs, 3H); 4,78 (d, 1H); 4,68 (d, 1H); 3,69 (s, 3H).	D/4
17		(RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	364	95	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,22 (m, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,43 (m, 4H); 7,33 (m, 2H); 6,83 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 3,69 (s, 3H).	C/5
18		(RS)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	364	96	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,73 (m, 1H); 8,56 (m, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,38 (m, 3H); 6,83 (m, 2H); 4,80 (d, 1H); 4,69 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).	C/5
19		(RS)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	379	99	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 9,19 (s, 1H); 8,88 (m, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 4,83 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).	E/3

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
19A	 <p>quiral</p>	(R)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	379	99	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 9,19 (s, 1H); 8,88 (m, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 4,83 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).	BB/3
20		(RS)-4-(3'-cloro-6-fluor-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	411	99	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,36 (s, 1H); 7,53 (m, 1H); 7,41 (m, 5H); 7,28 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 6,94 (m, 1H); 5,24 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,19 (s, 3H).	E/4
21		(RS)-4-(6-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	407	99	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,23 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,04 (m, 2H); 6,94 (m, 2H); 5,16 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).	E/3
22		(RS)-4-(5'-cloro-2'-fluor-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	397	98	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,15 (s, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,40 (m, 7H); 6,83 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 3,68 (s, 3H).	C/3
23		(RS)-4-(4-metoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	347	98	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 9,17 (s, 1H); 9,07 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,36 (m, 2H); 6,82 (m,	C/3

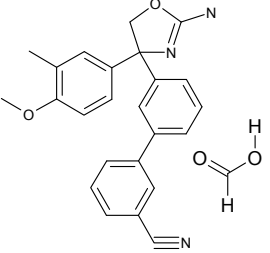
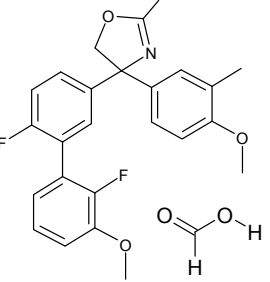
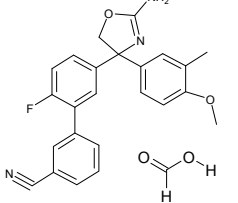
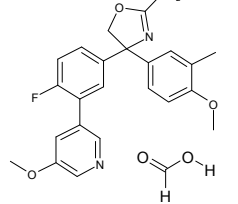
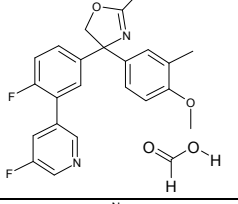
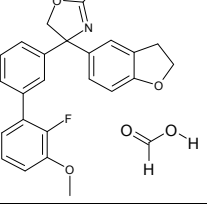
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
					2H); 4,77 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).	
24		(RS)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	378	99	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 8,74 (m, 1H); 8,58 (m, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,11 (m, 3H); 6,76 (m, 1H); 4,82 (d, 1H); 4,74 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,19 (s, 3H).	E/3
25		(RS)-4-[4-fluor-3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	396	90	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,44 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,13 (m, 3H); 6,91 (m, 1H); 5,13 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,18 (s, 3H)	E/3
26		(RS)-4-(2'-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	393	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,17 (s, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,37 (m, 5H); 7,17 (m, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).	C/3
27		(RS)-3'-[2-amino-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	370	95	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,16 (s, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,40 (m, 4H); 6,82 (m, 2H); 4,79 (d, 1H); 4,70 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).	C/3

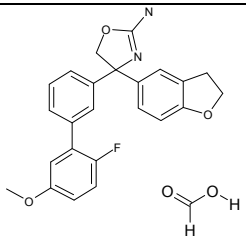
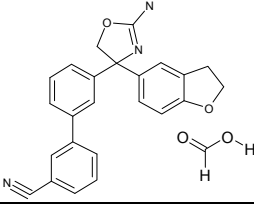
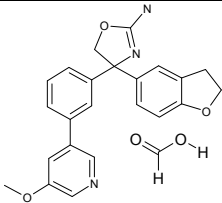
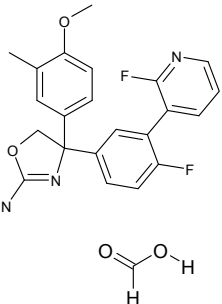
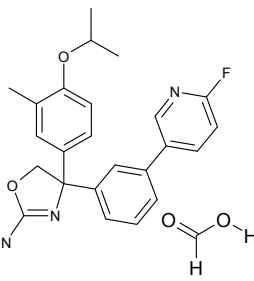
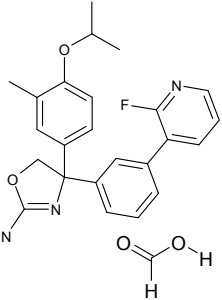
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
28		(RS)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	334	95	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 8,73 (m, 1H); 8,57 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,32 (m, 6H); 7,24 (m, 1H); 7,11 (m, 1H); 4,79 (m, 2H).	B/3
29		(RS)-4-[4-fluor-3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	352	95	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,38 (s, 1H); 8,25 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,38 (m, 9H); 5,18 (m, 2H).	B/3
30		(RS)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	335	95	RMN-H ¹ (CDCl ₃) δ (ppm) = 9,19 (s, 1H); 8,89 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 7,37 (m, 5H); 7,28 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 4,84 (m, 2H).	B/3
31		(RS)-4-(4-metoxi-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	390	95	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,16 (s, 1H); 8,15 (bs, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,10 (m, 3H); 6,84 (m, 4H); 6,54 (m, 2H); 6,34 (m, 1H); 4,69 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).	C/ (ver más bajo)
32		(RS)-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il-amino)-fenil]-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	374	95	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,14 (s, 1H); 7,89 (bs, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,16 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 6,73 (m, 3H); 6,58 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 5,92 (s, 2H); 4,68 (d, 1H); 4,59 (d, 1H).	A/ (ver más abajo)

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
33		(RS)-N-[3-(2-amino-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida, formiato	388	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 10,18 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,81 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,27 (m, 3H); 7,10 (m, 3H); 4,70 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 3,81 (s, 3H).	A/ (ver más abajo)
34		(RS)-4-(3-trifluorometoxi-fenil-4-il-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	399	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,17 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,32 (m, 3H); 7,19 (m, 1H); 4,78 (d, 1H); 4,73 (d, 1H)	F/3
35		(RS)-3'-(2-amino-4-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	358	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,13 (s, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,39 (m, 1H); 7,08 (m, 2H); 6,35 (bs, 3H); 4,79 (d, 1H); 4,69 (d, 1H).	G/3
36		(RS)-4-(4-fluor-fenil)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	363	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,13 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,36 (m, 3H); 7,10 (m, 4H); 6,92 (m, 1H); 4,73 (m, 2H); 3,79 (s, 3H).	G/3
37		(RS)-4-(4-fluor-fenil)-4-(3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	352	100	RMN-H ¹ (DMSO- d ₆) δ (ppm): 8,73 (m, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,01	G/5

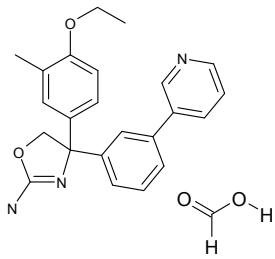
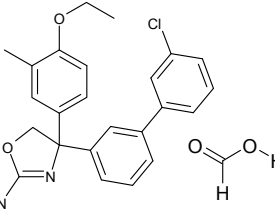
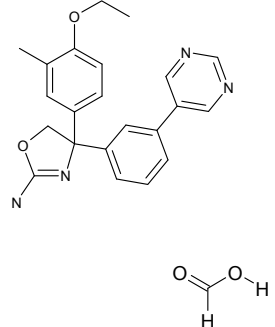
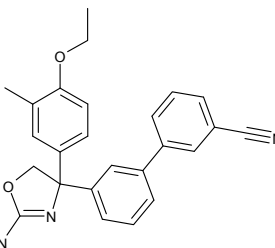
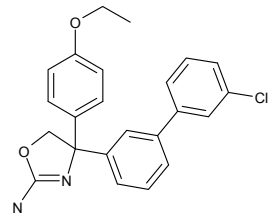
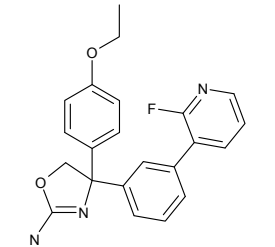
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
					(m, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,41 (m, 1H); 7,08 (m, 2H); 6,28 (bs, 3H); 4,79 (d, 1H); 4,67 (d, 1H).	
38		(RS)-4-(4-cloro-fenil)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	379	100	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,13 (s, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,46 (m, 3H); 7,34 (m, 5H); 7,13 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,33 (bs, 3H); 4,74 (d, 1H); 4,69 (d, 1H); 3,79 (s, 3H)	H/5
39		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	379	100		C/4
39A		(R)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	379	89% ee		quiral, ver más abajo
40		(RS)-4-(4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	376	98		C/5
41		(RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	378	95	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,44 (s, 1H); 8,19 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,57 (m, 3H); 7,40 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 6,92 (m, 2H); 5,18 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,18 (s, 3H)	I/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
42		(RS)-4-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	393	100	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 7,60 (m, 3H); 8,03 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 6,92 (m, 1H); 5,21 (dd, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,18 (s, 3H)	I/4
43		(RS)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	389	95	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,13 (m, 3H); 7,09 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 5,23 (dd, 2H); 3,82 (s, 6H); 2,18 (s, 3H)	I/3
44		(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	360	100		I/3
45		(RS)-4-[3-(5-fluorpiridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	378	96		I/5
46		(RS)-4-[3-(6-fluorpiridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	378	99		I/5
47		(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	390	100	RMN-H ¹ (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,43 (m, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 5,19 (dd, 2H);	I/5

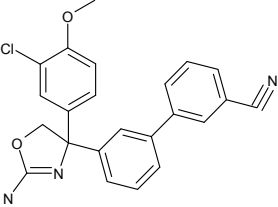
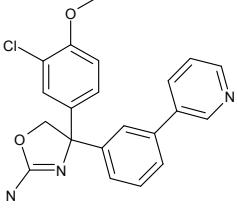
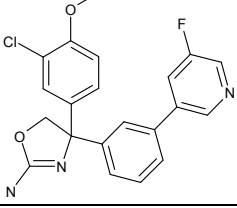
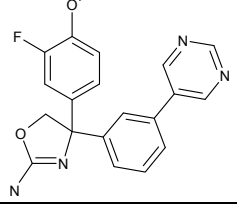
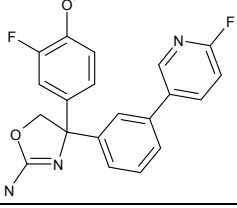
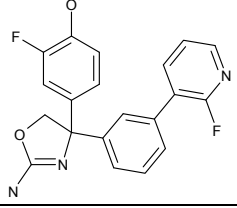
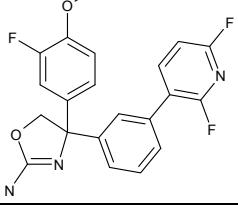
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
					3,94 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 2,17 (s, 3H)	
48		(RS)-3'-[2-amino-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	384	100		I/5
49		(RS)-4-(6,2'-difluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	425	98		E/5
50		(RS)-5'-[2-amino-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2'-fluor-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	402	99		E/5
51		(RS)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	408	99		E/5
52		(RS)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	396	99		E/5
53		(RS)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-(2'-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	405	99		K/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
54		(RS)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	405	99		K/5
55		(RS)-3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	382	99		K/5
56		(RS)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	388	98		K/5
57		(RS)-4-[4-fluor-3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	396	100		E/5
58		(RS)-4-[3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	406	93		L/5
59		(RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	406	100		L/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
60		(RS)-3'-[2-amino-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	412	100		L/5
61		(RS)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	406	96		L/5
62		(RS)-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	388	96		L/5
63		(RS)-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	389	98		L/5
64		(RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	392	100		M/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
65		(RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	374	100		M/5
66		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	407	95		M/5
67		(RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	375	100		M/5
68		(RS)-3'-[2-amino-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carbonitrilo, formiato	398	100		M/5
69		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	393	98		AF/5
70		(RS)-4-(4-etoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	378	100		AF/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
71		(RS)-4-(4-etoxifenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	361	96		AF/5
72		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	398	95		O/5
73		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	381	99	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,18 (s, 1H); 9,09 (s, 2H); 7,82 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,44 (t, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,04 (d, 1H); 6,29 (ancha s, 2H); 4,73 (dd, 2H); 3,78 (s, 3H)	O/5
74		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	410	99	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,41 (d, 1H); 8,28 (d, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,48 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,03 (d, 1H); 6,28 (ancha s, 2H); 4,72 (dd, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,78 (s, 3H)	O/5
75		(RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	392	100		M/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
76		(RS)-3'-[2-amino-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carbonitrilo	404	100		O/5
77		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	380	100		O/5
78		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	398	99		O/5
79		(RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	365	98		P/5
80		(RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-[3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	382	99		P/5
81		(RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	382	99		P/5
82		(RS)-4-[3-(2,6-difluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	400	100		P/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
83		(RS)-4-(4-etoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	390	95		AF/5
84		(RS)-4-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(4-isopropoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	407	100		Q/5
85		(RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	418	97		M/ver más abajo
86		(RS)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	383	100		R/5
87		(RS)-4-(4-fluor-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	378	100		G/ver más abajo
88		(RS)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	400	100		R/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
89		(RS)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	400	100		R/5
90		(RS)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	412	100		R/5
91		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	423	100		N/5
92		(RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	394	100		P/5
93		(RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	364	100		P/5
94		(RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	430	96		S/5
94A		(R)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina				AO/ ver más abajo

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
95		(RS)-4-(4-isopropoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	404	95		Q/5
96		(RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	382	96		P/5
97		(RS)-4-(4-difluor-metoxi-3-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	396	100		S/5
98		(RS)-4-(4-difluor-metoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	414	100		S/5
99		(RS)-4-(3'-cloro-bi-fenil-3-il)-4-(4-difluor-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	429	100		S/5
100		(RS)-4-(4-difluor-metoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	397	100		S/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
101		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	426	96		S/5
102		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	414	95		S/5
103		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	410	100		S/5
104		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	428	100		S/5
105		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxibifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	443	100		S/5
106		(RS)-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	418	100	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,02 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,53 (m, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,26 (m, 2H); 6,32 (ancha s, 2H); 4,76 (dd, 2H)	T/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
107		(RS)-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-trifluorometoxifenil)-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina	418	100		T/5
108		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-4-fluorfenil]-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina, formiato	432	100		U/5
109		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(4-fluor-3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina, formiato	398	97		U/5
110		(RS)-4-(3'-cloro-6-fluor-bifenil-3-il)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina, formiato	431	100		U/5
111		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-[4-fluor-3-(5-metoxipiridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina, formiato	427	90		U/5
112		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-[4-fluor-3-(5-fluoropiridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina	416	100		U/5
113		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-[4-fluor-3-(2-fluor-5-metilpiridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidrooxazol-2-ilamina	430	100		U/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
114		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(6,2'-difluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	445	96		U/5
115		(RS)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	434	100		V/5
116		(RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	412	100		U/5
117		(RS)-4-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	446	95	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,42 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,27 (d, 1H) 7,19 (t, 1H); 4,77 (dd, 2H); 3,88 (s, 3H)	W/5
118		(RS)-4-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	417	99		W/5
119		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	414	100		X/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
120		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	415	100		X/5
121		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	444	100		X/5
122		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	432	100		X/5
123		(RS)-4-(6,2'-difluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	461	100		X/5
124		(RS)-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	414	97		Y/5
125		(RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	432	100		Y/5
126		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	447	100		Y/5

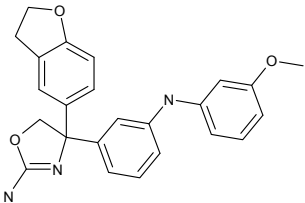
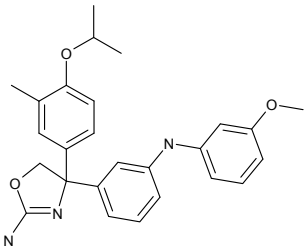
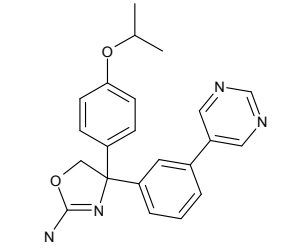
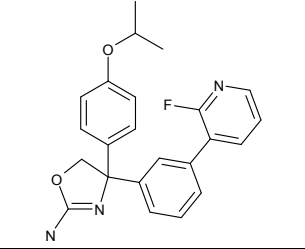
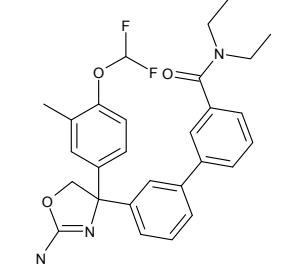
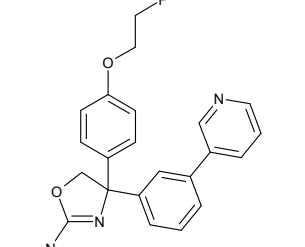
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
127		(RS)-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	415	93		Y/5
128		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	396	100		Z/5
129		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	397	99		Z/5
130		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	443	98		Z/5
131		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	428	98		Z/5
132		(RS)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-4-[4-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	412	98		AA/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
133		(RS)-4-[4-(2-fluoroetoxi)-fenil]-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	408	100		AA/5
134		(RS)-4-[4-(2-fluoroetoxi)-fenil]-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	425	98		AA/5
135		(RS)-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	432	100		Y/5
136		(RS)-4-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-4-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	428	97		Y/5
137		(RS)- 4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	446	100		Y/5
138		(RS)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	461	96		Y/5

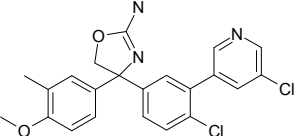
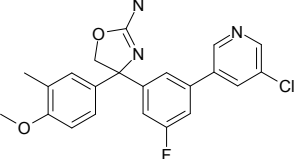
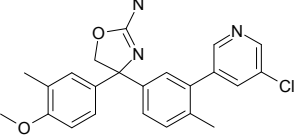
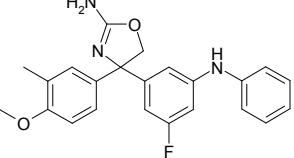
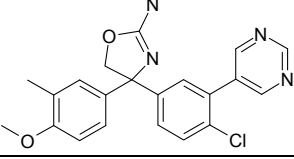
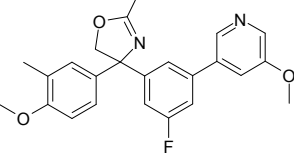
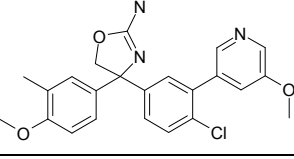
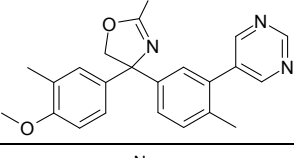
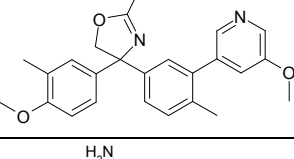
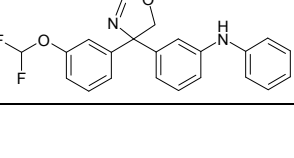
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
139		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-fluor-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	400	98		AB/5
140		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-fluor-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	418	100		AB/5
141		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-fluor-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	401	100		AB/5
142		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-fluor-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	418	100		AB/5
143		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-fluor-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	447	99		AB/5
144		metanosulfonato de 4-[(RS)-2-amino-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2-metil-fenilo	443	100		AC/5

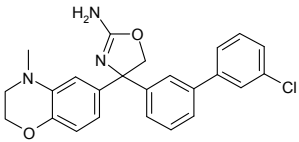
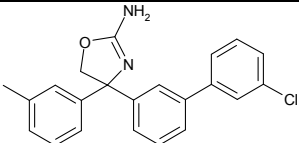
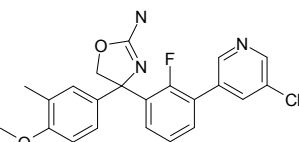
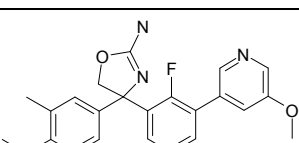
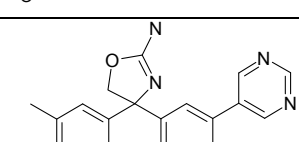
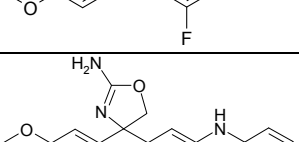
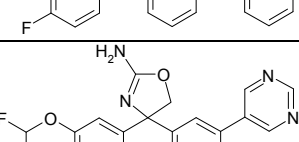
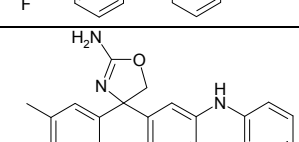
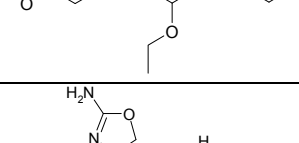
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
145		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	414	98		Z/5
146		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	426	97		Z/5
147		metanosulfonato de 4-((RS)-2-amino-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-fluor-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-2-metil-fenilo, formiato	476	99		AC/5
148		metanosulfonato de 4-((RS)-2-amino-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenilo, formiato	444	100		AD/5
149		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	429	98		Z/5
150		(RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-[4-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	444	94		Y/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
151		(RS)-4-benzo[1,3]-dioxol-5-yl-4-(2'-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	407	100		J/5
152		(RS)-4-benzo[1,3]-dioxol-5-yl-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	407	100		J/5
153		(RS)-4-benzo[1,3]-dioxol-5-yl-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	393	100		J/5
154		(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	391	98		K/5
155		(RS)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	387	99		K/5
156		(RS)-4-(4-fluor-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	334	95	RMN-H ¹ (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,15 (d, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,47 (m, 5H); 7,39 (m, 1H); 7,08 (m, 2H); 6,38 (ancha s, 2H); 4,73 (dd, 2H)	G/5
157		(RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina, formiato	408	100		N/5

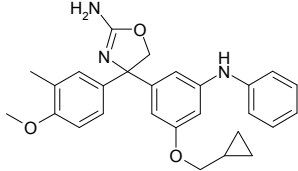
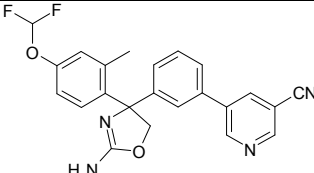
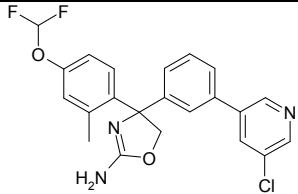
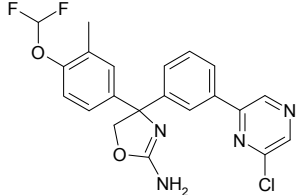
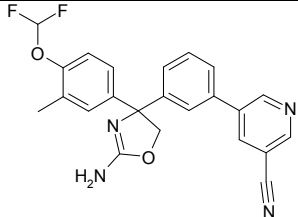
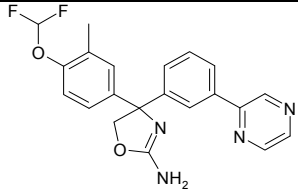
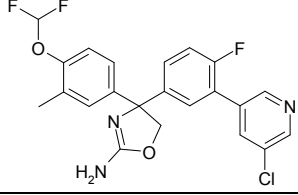
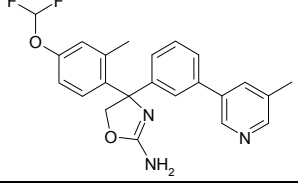
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
158		(RS)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-[3-(3-metoxi-fenil-amino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	402	100		K/ver más abajo
159		(RS)-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenil-amino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	432	100		L / ver más abajo
160		(RS)-4-(4-isopropoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	375	95		Q/5
161		(RS)-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-isopropoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	392	98		Q/5
162		diamida del ácido (RS)-3'-[2-amino-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-bifenil-3-carboxílico, formiato	494	100		S/5
163		(RS)-4-[4-(2-fluoretoksi)-fenil]-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	378	98		AA/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
164		(RS)-4-[4-(2-fluoroethoxy)-fenil]-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	379	100		AA/5
165		(RS)-4-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(4-difluorometoxi-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	433	100		AB/5
166		(RS)-2-(4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}-fenoxi)-etanol	410	98		AE/5
167		(RS)-2-(4-[2-amino-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenoxi)-etanol	409	99		AE/5
168		(RS)-4-[3-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	419	100		ejemplo 168-Ver más abajo
169 y 170		(4RS,5RS)-4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	361			ejemplos 169-170(ver más abajo)
171		(RS)-4-(3'-difluorometoxi-bifenil-3-il)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	461			(ver más abajo)

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
172		4-[4-cloro-3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	428,2			AM/5
173		4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-5-fluor-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	408,3			AH/5
174		4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-metil-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	412,2			AN/5
175		(RS)-4-(3-fluor-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	392			(ver más abajo)
176		(RS)-4-(4-cloro-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	395,2			AM/5
177		(RS)-4-[3-fluor-5-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	408,4			AH/5
178		(RS)-4-[4-cloro-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	424,2			AM/5
179		(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-(4-metil-3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	375,3			AN/5
180		(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	404,4			AN/5
181		(RS)-4-(3-difluor-metoxi-fenil)-4-(3-fenilamino-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	396			AQ/como en 175

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/ método de síntesis
182		(RS)-4-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	420			AR/ 4
183		(RS)-4-(3'-clorobifenil-3-il)-4-m-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	363			AS/ Como en 175
184		(RS)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorfenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	412,2			AG/5
185		(RS)-4-[2-fluor-3-(5-metoxipiridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	408,4			AG/5
186		(RS)-4-(3-fluor-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	404,4			AH/5
187		(RS)-4-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-4-(3-fenilamino-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	432			AT/ como en 175
188		(RS)-4-(3-difluorometoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	383			AQ/ como en 171
189		(RS)-4-(3-etoxi-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	418			AU/ como en 175
190		(RS)-4-[3-etoxi-5-(3-fluor-fenilamino)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	436			AU/ como en 175

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
191		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoxi-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	484			AV/como en 175
192		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoxi-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	454			AV/como en 175
193		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-(3-etoximetil-5-fenilamino-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	468			AW/como en 175
194		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoximetil-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	498			AW/como en 175
195		(RS)-4-(3-etoximetil-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	432			AW/como en 175
196		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-(3-etoximetil-5-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	455			AW/ como en ejemplo 171
197		(RS)-4-[3-(2-metoxi-etil)-5-fenilamino-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	432			AY/ como en 175
198		(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-[3-fenilamino-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	472			AZI como en 175

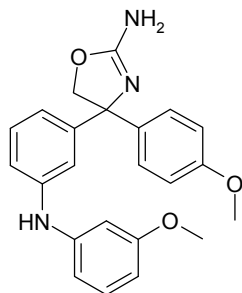
ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
199		(RS)-4-(3-ciclopilmetoxi-5-fenil-amino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina	444			BA/ como en 175
200		(RS)-5-{3-[2-amino-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenil}-nicotinonitrilo, formiato	421	95		Z/5
201		(RS)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	430	95		Z/5
202		(RS)-4-[3-(6-cloropirazin-2-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	431	96		BE /5
203		(RS)-5-{3-[2-amino-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenil}-nicotinonitrilo, formiato	421	100		S/5
204		(RS)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	397	98		BE/5
205		(RS)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-4-fluorfenil]-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	448	98		S/5
206		(RS)-4-(4-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	410	100		Z/5

ej.	estructura	nombre	masa hallada	pureza LC, %	RMN-H ¹	bloque/método de síntesis
207		(RS)-4-[3-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-4-(4-metanosulfonilfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina, formiato	428	97		BD/3

Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

Ejemplo 31

- 5 (RS)-4-(4-metoxi-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



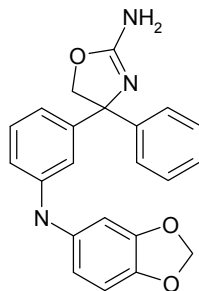
- 10 Se introducen en un tubo de microondas la (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis C, 100 mg, 0,288 mmoles), tert-butóxido sódico (55 mg, 0,58 mmoles), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (11 mg, 0,028 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (7 mg, 0,008 mmoles) y 3-metoxi-anilina (71 mg, 0,576 mmoles). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno se añade tolueno (0,7 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se carga la fracción orgánica de la mezcla reaccionante en una columna SCX. Esta se lava con diclorometano/metanol. Se obtiene el producto deseado eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las

- 15 fracciones que contienen el compuesto y se sigue purificando el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 35 mg (rendimiento = 31 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.
C₂₂H₂₁N₃O₂ masa (calculada) [389]; (hallada) [M+H⁺] = 390. LC Rt = 2,28, 95% (método de 10 min).
RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ (ppm) = 8,16 (s, 1H); 8,15 (bs, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,10 (m, 3H); 6,84 (m, 4H); 6,54 (m, 2H); 6,34 (m, 1H); 4,69 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

20

Ejemplo 32

- (RS)-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-fenil]-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 En un tubo de presión secado en la estufa se introducen la (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis A, 100 mg, 0,315 mmoles), tert-butóxido sódico (61 mg, 0,63 mmoles), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (12 mg, 0,028 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (7 mg, 0,008 mmoles) y 3,4-(metilendioxo)-anilina (86 mg, 0,631 mmoles). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno, se añade tolueno (0,7 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se carga la fracción orgánica de la mezcla reaccionante en una columna SCX. Se lava esta

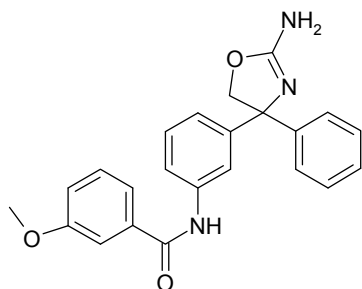
con diclorometano/metanol. Se obtiene el producto deseado eluyendo con amoníaco 2M en metanol. Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto y se sigue purificando el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 32 mg (rendimiento = 26 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

$C_{22}H_{19}N_3O_3$ Masa (calculada) [373]; (hallada) $[M+H^+] = 374$. LC Rt = 2,27, 95% (método de 10 min).

- 5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,14 (s, 1H); 7,89 (bs, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,16 (m, 1 H); 7,06 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 6,73 (m, 3H); 6,58 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 5,92 (s, 2H); 4,68 (d, 1H); 4,59 (d, 1H).

Ejemplo 33

(RS)-N-[3-(2-amino-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida



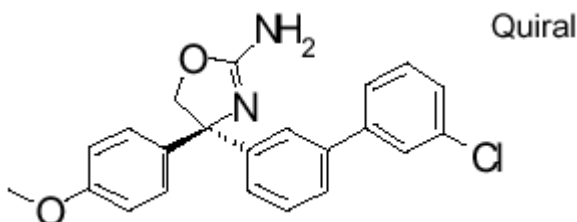
- 10 En un tubo de presión secado en la estufa se introducen el (RS)-1-bromo-3-(1-fenil-vinil)-benceno (bloque de síntesis C, 300 mg, 1,16 mmoles), carbonato de cesio (567 mg, 1,74 mmoles), 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (40 mg, 0,07 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (17 mg, 0,023 mmoles) y 3-(metoxi)-benzamida (95 mg, 0,631 mmoles). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno se añade dioxano (2,3 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se filtra la fracción orgánica de la mezcla reaccionante a través de un cartucho de gel de sílice, se concentra y se purifica en una columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 90:10, CCF Rf = 0,6 eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 90:10), obteniéndose la 3-metoxi-N-[3-(1-fenil-vinil)-fenil]-benzamida en forma de polvo blanco (250 mg, 65%, LC Rt = 1,53, 100%, método de 5 min, $C_{22}H_{19}NO_2$ masa (calculada) = [329]; (hallada) $[M+H^+] = 330$). Se disuelve en una mezcla 2:1 de acetonitrilo / acetato de etilo (4,5 ml) y se le añade cianato de plata (173 mg, 1,16 mmoles). Se enfría la suspensión resultante a 0°C y se le añade por goteo (5 min) una solución de I_2 (295 mg, 1,66 mmoles, 1,1 eq.) en acetato de etilo (5 ml). Una vez finalizada la adición se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica que se han consumido los dobles enlaces. Se filtra la mezcla y se concentra la solución a presión reducida. Se suspende el material en bruto en 10 ml de una solución de hidróxido amónico y se agita a temperatura ambiente durante 4 h y a 70°C durante una noche. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se sigue purificando por HPLC preparativa, obteniéndose 56 mg (rendimiento del 12% en el conjunto de los 2 pasos) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

$C_{23}H_{21}N_3O_3$ Masa (calculada) [387]; (hallada) $[M+H^+] = 388$. LC Rt = 1,97, 100% (método de 10 min).

- 20 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,18 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,81 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,45 (m, 1 H); 7,40 (m, 3H); 7,27 (m, 3H); 7,10 (m, 3H); 4,70 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 39A

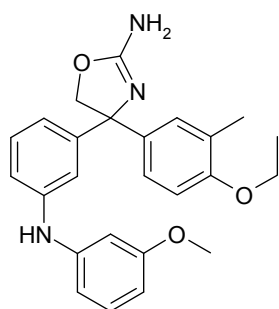
(R)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 35 Por separación de la mezcla racémica de la (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 39) mediante cromatografía LC quiral en una columna Chiralpak AD con EtOH-heptano 15:85 se obtiene el compuesto epigrafiado con un ee = 82,9%.

Ejemplo 85

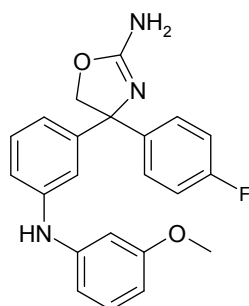
- 40 4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



5 Se introducen en un tubo de microondas la 4-(3-bromo-fenil)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis M, 175 mg, 0,467 mmoles, 1,0 eq.), tert-butóxido sódico (89 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (18 mg, 0,042 mmoles, 0,042 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (10 mg, 0,012 mmoles, 0,025 eq.) y 3-metoxianilina (115 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno se añade tolueno (1 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se carga la fracción orgánica de la mezcla reaccionante en una columna SCX. Se lava esta con diclorometano/metanol. Se obtiene el producto deseado eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto y se sigue purificando el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 95 mg (rendimiento = 30 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Ejemplo 87

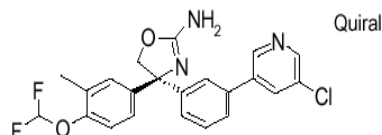
4-(4-fluor-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 Se introducen en un tubo de microondas la 4-(3-bromo-fenil)-4-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis G, 156 mg, 0,467 mmoles, 1,0 eq.), tert-butóxido sódico (89 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (18 mg, 0,042 mmoles, 0,042 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (10 mg, 0,012 mmoles, 0,025 eq.) y 3-metoxianilina (115 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno se añade tolueno (1 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se le añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se carga la fracción orgánica de la mezcla reaccionante en una columna SCX. Se lava esta con diclorometano/metanol. Se obtiene el producto deseado eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto y se sigue purificando el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 68 mg (rendimiento = 40 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Ejemplo 94A

(R)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

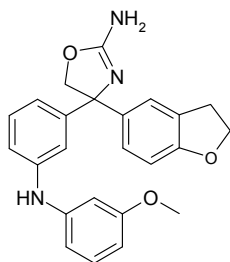


30 En un tubo de presión seco se introducen la (R)-(-)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AO, 520 mg, 1,3 mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (309 mg, 2,0 mmoles), trifetilfosfina (71 mg, 0,3 mmoles), una solución 2 N de carbonato sódico (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (10 ml). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla y después se añade el acetato de paladio(II) (29 mg, 0,1 mmoles). Se calienta el tubo de presión sellado a 100°C durante 15 horas. Para la purificación se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo directamente a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Se obtienen 220 mg (39% del rendimiento teórico) de la (R)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de sólido blanco mate; masa (calculada) $C_{22}H_{18}ClF_2N_3O_2 = [429]$; (hallada) $[M+H]^+ = 430$.

40

Ejemplo 158

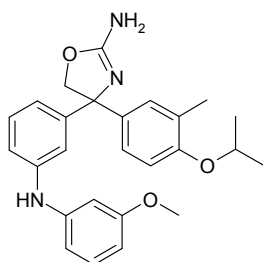
4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 Se introducen en un tubo de microondas la 4-(3-bromo-fenil)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis K, 167 mg, 0,467 mmoles, 1,0 eq.), tert-butóxido sódico (89 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (18 mg, 0,042 mmoles, 0,042 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (10 mg, 0,012 mmoles, 0,025 eq.) y 3-metoxianilina (115 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno se añade tolueno (1 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se le añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se carga la fracción orgánica de la
- 10 mezcla reaccionante en una columna SCX. Se lava esta con diclorometano/metanol. Se obtiene el producto deseado eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto y se sigue purificando el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 53 mg (rendimiento = 30 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Ejemplo 159

4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

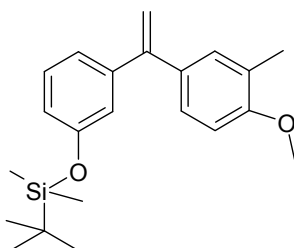


- 20 Se introducen en un tubo de microondas la 4-(3-bromo-fenil)-4-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis L, 181 mg, 0,467 mmoles, 1,0 eq.), tert-butóxido sódico (89 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (18 mg, 0,042 mmoles, 0,042 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (10 mg, 0,012 mmoles, 0,025 eq.) y 3-metoxianilina (115 mg, 0,933 mmoles, 2,0 eq.). Después de tres ciclos de vacío-nitrógeno se añade tolueno (1 ml), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se le añaden agua (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se carga la fracción orgánica de la
- 25 mezcla reaccionante en una columna SCX. Se lava esta con diclorometano/metanol. Se obtiene el producto deseado eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto y se sigue purificando el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 99 mg (rendimiento = 31 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Ejemplo 168

- 30 (RS)-4-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
tert-butil-{3-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-fenoxi}-dimetil-silano

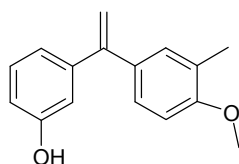
- A una suspensión de virutas de magnesio (828 mg, 34,8 mmoles, 1,2 eq.) en 5 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 0,1 ml de 1,2-dibromoetano y después 5 ml de una solución de 4-bromo-2-metilanol (5,7 g, 28,4 mmoles, 1,0 eq.) en 25 ml de tetrahidrofurano. Se calienta suavemente la mezcla resultante para iniciar la reacción. Se añade
- 35



por goteo la solución restante de bromuro a una velocidad tal que la mezcla reaccionante continúe en reflujo sin

calentamiento externo. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas más. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo una solución de 1-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etanon (7,1 g, 28,4 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml). Pasadas 2 horas, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se añaden 50 ml de agua y después 35 ml de HCl acuoso 1 M. Se lava la fracción orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se disuelve el aceite en 10 ml de ácido acético, se le añaden 0,3 ml de ácido sulfúrico del 98 % y se agita la solución oscura a temperatura ambiente. Después de 30 min, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se vierte hielo triturado sobre la mezcla reaccionante, que se extrae con DCM. Se recoge la fracción orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de NaHCO₃ y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 98:2). Se obtienen 7,2 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 70%) Masa (calculada) C₂₂H₃₀O₂Si [354]; (hallada) [M+H⁺] = 355. Rf = 0,85 (ciclohexano/acetato de etilo 80:20).

3-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-fenol



Se disuelve el tert-butil-{3-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-fenoxi}-dimetil-silano (7,1 g, 19,8 mmoles, 1,0 eq.) en 50 ml de tetrahidrofurano seco y se enfría la solución a 0°C. Se añaden 21,8 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M tetrahidrofurano, 21,8 mmoles, 1,1 eq.) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Pasada 1 hora, la LC-EM indica la conversión completa en el producto deseado. Se añade agua a la mezcla reaccionante, que se extrae con acetato de etilo. Se recoge la fracción orgánica y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 90:10). Se obtienen 5,3 g de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 95%).

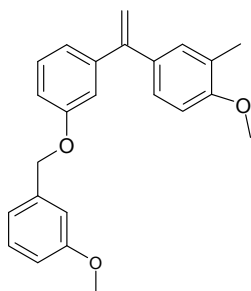
Masa (calculada) C₁₆H₁₆O₂ [240]; (hallada) [M-H] = 239.

Rf = 0,75 (ciclohexano/acetato de etilo 90:10).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,19 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 5,33 (d, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,16 (m, 2H).

1-metoxi-4-{1-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-vinil}-2-metil-benceno

A una solución del 3-[1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-vinil]-fenol (400 mg, 1,67 mmoles, 1,0 eq.) en 3 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añade carbonato de cesio anhidro (1,08 g, 3,33 mmoles, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Pasado este tiempo se añade el bromuro de 3-metoxibencilo (167 mg, 0,832 mmoles, 1,2 eq.) y se sigue agitando la mezcla resultante a 50°C durante 16 horas. Se analiza la mezcla reaccionante por LC-EM, que indica una conversión >90 % en el producto deseado. Se enfría la mezcla



reaccionante a temperatura ambiente, se le añaden 10 ml de agua y se extrae la mezcla con DCM. Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de 100:0 a 90:10). Se obtienen 408 mg de producto puro en forma de líquido incoloro (rendimiento = 95%)

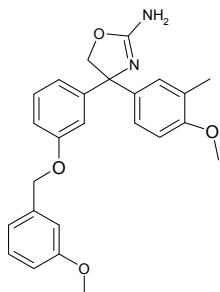
Masa (calculada) C₂₄H₂₄O₃ [360]; (hallada) [M+H⁺] = 361.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,20 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,10 (s, 2H), 5,35 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,90 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,31 (m, 2H).

4-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 168)

Con arreglo al método general 2 se añade una solución de yodo en acetato de etilo a una mezcla de 1-metoxi-4-{1-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-vinil}-2-metil-benceno (400 mg, 1,11 mmoles) y cianato de plata en acetato de etilo/ace

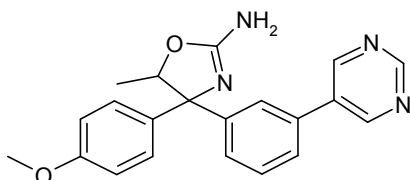
5



tonitrilo. A continuación se hace reaccionar el producto en bruto de esta reacción con amoníaco acuoso (del 30% en volumen). Por purificación mediante HPLC preparativa se obtienen 181 mg de producto (39%).

10 Ejemplos 169 y 170

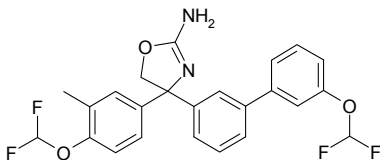
(4RS,5RS)-4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



En un tubo de presión seco se introducen la (4RS,5RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AP, 64 mg, 0,2 mmoles), ácido pirimidina-5-borónico (25 mg, 0,2 mmoles), trifenilfosfina (10 mg, 0,04 mmoles), una solución 2 N de carbonato sódico (0,4 ml) y 1,2-dimetoxietano (2 ml). Se purga la mezcla con argón y se le añade el acetato de paladio(II) (4 mg, 0,018 mmoles). Se calienta el tubo de presión sellado a 100°C durante 60 horas. Se interrumpe la reacción incompleta, se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo directamente a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 85/15. Se cromatografía la mezcla del racemato diastereomérico en una placa de gel de sílice de LC preparativa empleando como eluyente una mezcla 9:1 de diclorometano/metanol. Se obtienen 2 fracciones del producto deseado: 5 mg de una mezcla 9:1 del racemato diastereomérico (ejemplo 169) [masa (calculada) C₂₁H₂₀N₄O₂ [360]; (hallada) [M+H]⁺ = 361] y 3 mg de una mezcla 6:4 del racemato diastereomérico (ejemplo 170) [masa (calculada) C₂₁H₂₀N₄O₂ [360]; (hallada) [M+H]⁺ = 361].

25 Ejemplo 171

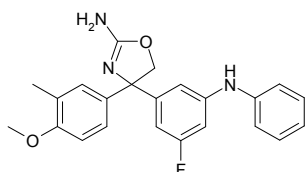
(RS)-4-(3'-difluormetoxi-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



En un tubo de presión seco se introducen la (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis S) (131 mg, 0,3 mmoles), ácido 3-(difluormetoxi)-bencenoborónico (93 mg, 0,5 mmoles), trifenilfosfina (18 mg, 0,1 mmoles), una solución 2 N de carbonato sódico (0,5 ml) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla y se le añade el acetato de paladio(II) (7 mg, 0,03 mmoles). Se calienta el tubo de presión sellado a 100°C durante 15 horas. Para la purificación se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo directamente a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Se obtienen 43 mg (28% del rendimiento teórico) de la (RS)-4-(3'-difluormetoxi-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de sólido ligeramente amarillo. Masa (calculada) C₂₄H₂₀F₄N₂O₃ = [460]; (hallada) [M+H]⁺ = 461.

40 Ejemplo 175

(RS)-4-(3-fluor-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



En un tubo de presión seco se introducen sucesivamente la (RS)-4-(3-bromo-5-fluor-phenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (bloque de síntesis AH, 100 mg, 0,3 mmoles), tolueno (1,5 ml), tert-butilato sódico (52 mg, 0,5 mmoles) y tert-butil-X-phos [di-tert-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina] (12 mg, 0,03 mmoles). Se purga la mezcla con argón se le añade un complejo de [tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo] (8 mg, 0,008 mmoles) y anilina (49 mg, 0,5 mmoles). Se calienta el tubo sellado a 105°C durante 15 horas. Para la purificación, se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo directamente en una columna Isolute Flash NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100/0 a 100/0. Se obtienen 49 mg (47% del rendimiento teórico) de la (RS)-4-(3-fluor-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de espuma blanca; masa (calculada) C₂₃H₂₂FN₃O₂ = [391]; (hallada) [M+H]⁺ = 392.

Soluciones y materiales

Placa de ensayo: placa de microvaloración de 384 hoyos, Corning clear, fondo plano, superficie no reactiva

Tampón de ensayo: acetato Na 100 mM de pH 4,0, EDTA 20 mM EDTA, 0,05% BSA

BACE-1: BACE 1 de longitud completa, marcado con 6his, de células SF9
sustrato peptídico: WSEVNLDAEFRMR121

Ensayo de la proteasa BACE1 MR121

Se depositan con pipeta 39 µl de una solución 38 nM de 6his-BACE-1 en tampón de ensayo (concentración final de ensayo: 30 nM) en la placa de ensayo. Se añade a la enzima 1 µl de una concentración del inhibidor potencial en sulfóxido de dimetilo y se incuba durante 10 min. Finalmente se añaden 10 µl de una solución 1,5 µM del sustrato en el tampón de ensayo (concentración final de ensayo: 300 nM) para iniciar la reacción enzimática. Después de mezclar vigorosamente la mezcla reaccionante enzimática durante 2 min se mide la intensidad de fluorescencia cada dos minutos durante 15 min en un lector adecuado de fluorescencia. La descomposición del sustrato peptídico se traduce en un aumento de la intensidad de la fluorescencia. La pendiente de calcula a partir de la parte lineal de la cinética como índice de la actividad de la BACE-1. Para generar los datos se emplea un abanico de concentraciones del inhibidor potencial, para poder calcular la concentración de inhibidor que produce un efecto del 50 % (p.ej. la IC₅₀, la concentración de compuestos que inhibe la actividad del BACE-1 en un 50 %).

Ensayo de fijación directa de los inhibidores de la β-secretasa basado en SPR

Se realizan los ensayos de fijación directa en un instrumento del tipo Biacore S51 o Biacore A100. Se inmoviliza la β-secretasa de tipo salvaje (~12000 RU) por reacciones químicas estándar de condensación de amina sobre diferentes canales de un chip sensor CM-5. Los ensayos de fijación se realizan empleando un tampón 1 acetato (50 mM, pH 4,6, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, 0,01 % P20, 4 % sulfóxido de dimetilo) como tampón de trabajo y un tampón 2 acetato (10 mM, pH 4,6) como tampón de condensación. Se aplican las mismas condiciones para la inmovilización de la β-secretasa mutada D93A, como proteína de referencia, en un canal paralelo.

En primer lugar se disuelven los compuestos a ensayar en sulfóxido de dimetilo (10 mM) y después se diluyen en tampón acetato en una proporción que conduce a la concentración final del compuesto a ensayar y al contenido deseado de sulfóxido de dimetilo (4%). La serie de concentraciones se genera diluyendo esta solución patrón acuosa con el tampón de trabajo.

Se emplea el tampón 1 acetato como tapón de trabajo en los ensayos de fijación de los compuestos a ensayar. En un ensayo típico de fijación se ponen en contacto las proteínas inmovilizadas con las soluciones de ensayo durante 1 min. Se determinan las respuestas del canal con el tipo salvaje y con la proteína mutante al término de la fase de inyección. La regeneración de la superficie se realiza lavando dicha superficie con el tampón de trabajo.

La configuración se emplea para caracterizar los compuestos en un solo ensayo en lo que respecta a la afinidad y especificidad de fijación a un sitio. La respuesta medida en el canal con la proteína de tipo salvaje (wt) se toma como indicación positiva de fijación cuando supera 3 veces la desviación estándar del control negativo (aprox. 5 RU). Las concentraciones KD se determinan a través de las mediciones dependientes de concentración por ajuste de las respuestas medidas a una curva sigmoide de respuesta a la dosis (respuesta frente a log C). La especificidad de sitio es indicativa de la proporción de las respuestas medidas en los canales con la proteína wt y el canal con la proteína mutante (Rwt/Rmu > 1,2).

Ensayo competitivo basado en SPR

Se verificada además la especificidad de fijación a un sitio mediante un ensayo competitivo. En este ensayo se emplea como compuesto competidor un reactivo de fijación a un sitio conocido, que es activo y tiene una alta afinidad (KD < 100 nM). La β-secretasa wt se inmoviliza empleando el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior. En una serie típica, la proteína se pone en contacto en primer lugar con el compuesto a ensayar (C = 50 µM), después se inyecta el compuesto competidor (C > 50*KD) y finalmente se inyecta una mezcla que contiene los

- dos compuestos (el compuesto a ensayar y el compuesto competidor) en la misma concentración que en las soluciones anteriores. Las respuestas medidas de las tres soluciones son claramente indicativas de un comportamiento competitivo o no competitivo. Se indica una competición clara (fijación sobre el mismo sitio) cuando la señal observada para la mezcla (R_{mix}) corresponde a la señal observada para el compuesto competidor solo (R_{comp}). Se indica un comportamiento no competitivo cuando la respuesta de la mezcla (R_{mix}) corresponde a la suma de las respuestas individuales ($R_{test} + R_{comp}$). Si la mezcla tiene una señal que es intermedia entre R_{comp} y ($R_{comp} + R_{test}$), entonces la inhibición producida es solamente parcial. En tal caso, la fijación es solo parcialmente específica de un sitio.
- 10 Los compuestos preferidos poseen un valor $IC_{50} < 1 \mu M$ tal como se indica en la tabla siguiente.

Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)
14	0,81	88	0,37	121	0,05
15	0,82	89	0,35	122	0,15
17	0,91	90	0,15	123	0,20
19	0,531	92	0,75	129	0,50
21	0,794	94	0,06	130	0,49
22	0,831	94A	0,04	131	0,46
24	0,290	97	0,12	142	0,84
25	0,945	98	0,15	145	0,72
39	0,81	99	0,17	146	0,20
39A	0,44	100	0,12	149	0,96
41	0,80	101	0,06	150	0,33
42	0,80	102	0,21	192	0,66
43	0,68	103	0,32	193	0,08
47	0,40	104	0,13	194	0,14
51	0,12	105	0,13	195	0,96
52	0,19	108	0,29	197	0,53
57	0,41	109	0,77	200	0,38
66	0,74	111	0,16	201	0,16
67	0,89	112	0,64	202	0,44
72	0,74	113	0,73	203	0,11
73	0,84	114	0,66	204	0,16
74	0,13	115	0,24	205	0,09
75	0,44	117	0,08		
78	0,64	118	0,20		
83	0,97	119	0,13		
86	0,41	120	0,09		

- Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.
- 15 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.
- 20 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 25 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.
- 30
- 35

Las indicaciones más preferidas según la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos de sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome de diferencia horaria (jet lag), el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno del ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias, por ejemplo la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de apoplejía, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemadura, el dolor de espalda, el síndrome de dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor post-quimioterapia, el síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con la disfunción del sistema general de la orexina.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustar, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

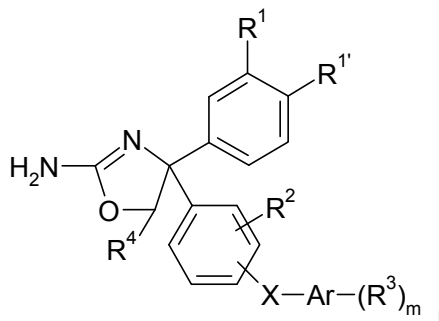
Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que

$R^1/R^{1'}$ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_p-O$ -alquilo inferior, $-O-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo inferior o ciano;

10 o R^1 y $R^{1'}$ junto con $-(CH_2)_2O-$, $-O-CH_2-O-$ o $-N(R)-(CH_2)_2-O-$ pueden formar un anillo de 5 ó 6 eslabones junto con los átomos de carbono a los que están unidos; R es hidrógeno o alquilo inferior;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, $-O-(CH_2)_p$ -cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_p-O$ -alquilo inferior;

15 R^3 con independencia entre sí es hidrógeno, ciano, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, $-CH_2-O$ -alquilo inferior, $-C(O)N$ -di-alquilo inferior o halógeno;

R^4 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace, $-NH-C(O)-$, $-NH-$ o $-O-CH_2$;

Ar es arilo o heteroarilo;

y en la que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3 ó 4 del anillo fenilo; o $X-Ar-(R^3)_m$ significa benzo[1,3]dioxol;

20 m es el número 0, 1 ó 2;

o es el número 2 ó 3;

p es el número 1, 2 ó 3;

o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas del mismo.

25 2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es un enlace y Ar es fenilo.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

30 (RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(6-fluor-3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(5'-cloro-2'-fluor-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

35 (R)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(6,2'-difluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(6,2'-difluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-(2'-fluor-5'-metoxi-bifenil-3-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o

(RS)-4-(3'-cloro-bifenil-3-il)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

45 4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es un enlace y Ar es heteroarilo.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

50 4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina

4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

4-[4-fluor-3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

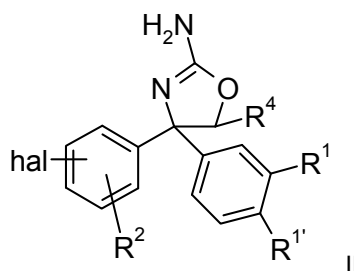
- (RS)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[4-fluor-3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-etoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(4-etoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (RS)-4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-fluor-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-difluormetoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-difluormetoxi-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(4-fluor-3-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(4-fluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[4-fluor-3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(2-fluor-5-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-fluor-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-fluor-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-[4-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-5-[3-[2-amino-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenil]-nicotinonitrilo
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (RS)-4-[3-(6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-5-[3-[2-amino-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-fenil]-nicotinonitrilo
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-fluor-fenil]-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 50 6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -NH- y Ar es fenilo.
7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:
- (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoxi-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-(3-etoximetil-5-fenilamino-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-difluormetoxi-3-metil-fenil)-4-[3-etoximetil-5-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-etoximetil-5-fenilamino-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-[3-(2-metoxi-etil)-5-fenilamino-fenil]-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 60 8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -NH- y Ar es heteroarilo.
9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es -NHC(O)- y Ar es fenilo.

10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 4, X es un enlace y Ar es fenilo.

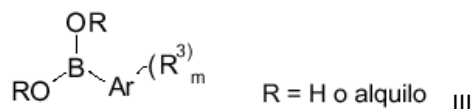
5 11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3, X es $-O-CH_2-$ y Ar es fenilo.

12. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I, dicho proceso consiste en:

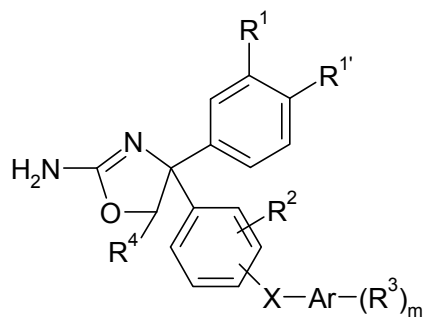
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 un ácido borónico o un éster de un compuesto de la fórmula III



para formar un compuesto de la fórmula I



15 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, hal es halógeno, por ejemplo Br o I y el grupo $-X-Ar-(R^3)_m$ ocupa la posición 3 ó 4 del grupo fenilo y

20 b) si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 12 o por un método equivalente.

25 14. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Un medicamento reivindicado en la reivindicación 14 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30 16. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.