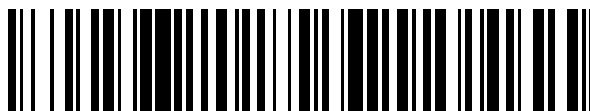


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 546**

51 Int. Cl.:

C07D 263/28 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2008 E 08701646 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2114906**

54 Título: **Nuevas 2-aminoxazolinas como ligandos TAAR1 para trastornos del SNC**

30 Prioridad:

02.02.2007 EP 07101681

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

21.10.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**GALLEY, GUIDO;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN;
NORCROSS, ROGER y
STALDER, HENRI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

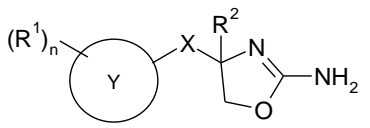
ES 2 510 546 T3

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

Nuevas 2-aminoxazolininas como ligandos TAAR1 para trastornos del SNC

5 La invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula



en la que

- 10 R^1 es hidrógeno, deuterio, tritio, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo, bencilo, benciloxi, -COO-alquilo inferior, -O-(CH₂)_o-O-alquilo inferior, NH-cicloalquilo, cicloalquilo o tetrahidropiran-4-ilo, dichos sustituyentes para $n > 1$ pueden ser iguales o diferentes;
- X es un enlace, -CHR-, -CHRCHR'-, -OCH₂-, -CH₂OCHR-, -CH₂CH₂CH₂-, -SCH₂-, -S(O)₂CH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂N(R)CH₂-, -cicloalquil-CH₂- o SiRR'-CH₂;
- 15 R/R' con independencia entre sí pueden ser hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
- R^2 es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;
- Y es fenilo, naftilo, tiofenilo, piridinilo, cicloalquilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo;
- n es el número 0, 1, 2 ó 3;
- o es el número 2 ó 3;
- 20 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados con aminorazas, dichas enfermedades son enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la dislipidemia Y los trastornos de consumo y asimilación de energía.

25 La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

La presente invención abarca además a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

30 Las 2-aminoxazolininas se describen en la bibliografía técnica como agentes hipertensivos, de buena afinidad con el receptor adrenérgico o como compuestos intermedios en procesos de obtención de agentes activos farmacéuticos, por ejemplo en: EP 0 167 459, US 4,311,840, DE 2,253,555, Tetrahedron 57(1), 195-200, 2001; o en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 14(2), 313-316, 2004.

35 En Journ. Of Med. Chem, 4(5), 787-805, 2005 se describen antidepresivos potenciales con propiedades combinadas de antagonista alfa 2-adrenoceptor y de inhibición de absorción de monoamina.

La US 3.577.428 describe 2-amino-4-ariloxialquil-4-alquil-2-oxazolininas, que son útiles como estimulantes del SNC y agentes de hipertensión.

40 La WO2007/085556 describe derivados de 4-imidazol para el tratamiento de enfermedades del SNC. Esta solicitud no hace referencia alguna sobre derivados de oxazol.

45 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I tienen una buena afinidad con los receptores asociados con las aminorazas (TAAR), en especial con el TAAR1.

Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de las enfermedades neurológicas, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, los trastornos metabólicos, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis y los trastornos cardiovasculares.

50 Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de la sedación), que se han publicado de los compuestos que pueden fijarse sobre receptores adrenérgicos (WO 02/076950, WO 97/12874 o EP 0717 037), pueden considerarse como efectos secundarios indeseables en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, ya mencionadas antes. Es deseable, por tanto, obtener medicamentos que tengan selectividad para el receptor TAAR1 frente a receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención presentan selectividad para el receptor TAAR1 sobre los receptores adrenérgicos, en particular una buena selectividad con respecto a los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2 humanos y murinos.

60 Las aminorazas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan papeles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje así como

su degradación o su reabsorción después de la liberación son procesos estrechamente regulados. Se sabe que el desequilibrio del nivel de las aminas biogénicas provoca alteraciones de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Un segundo grupo de compuestos amina endógena, también llamados aminas trazas (TA) se solapa significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo tocante a la estructura, el metabolismo y la localización subcelular. Las TA incluyen a la p-tiramina, β -feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos en niveles por general inferiores a los niveles de las aminas biogénicas clásicas [6].

Su desregulación se ha asociado con varias enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la depresión [7] y con otros estados patológicos, por ejemplo el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el dolor de cabeza de tipo migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de ingestión de comida [8,9].

A largo plazo, se ha lanzado solamente la hipótesis de que existen los receptores específicos de las TA sobre la base de los sitios de fijación de las TA de alta afinidad y anatómicamente discretos en el SNC de los humanos y de otros mamíferos [10,11]. Por consiguiente, se cree que los efectos farmacológicos de las TA está mediados por el mecanismo bien conocido de las aminas biogénicas clásicas, ya sea disparando su liberación, ya sea inhibiendo su reabsorción, ya sea reaccionando de forma cruzadas con sus sistemas receptores [9,12,13]. Este punto de vista ha cambiado significativamente a raíz de la reciente identificación de diversos miembros de un nuevo grupo de GPCR, los receptores asociados a las aminas trazas (TAAR) [7,14]. Existen 9 genes de TAAR en los humanos (incluidos 3 pseudogenes) y 16 genes en los ratones (incluido 1 pseudogén). Los genes TAAR no contienen intrones (con una sola excepción, el TAAR2 contiene 1 intrón) y están localizados uno junto al otro en el mismo segmento cromosómico. La relación filogénica de los genes de receptor, con arreglo a la comparación de similaridad de farmacóforo GPCR en profundidad, y los datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subgrupos distintos [7,14]. El TAAR1 pertenece a un primer subgrupo de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TA activan al TAAR1 a través del G α s. Se ha constatado que la desregulación de las TA contribuye a la etiología de varias enfermedades, por ejemplo la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, el dolor de cabeza de tipo migraña, los trastornos de ingestión de comida, los trastornos metabólicos y por ello los ligandos TAAR1 tienen un alto potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

Existe, pues, un amplio interés en incrementar los conocimientos sobre los receptores asociados con las aminas trazas.

Referencias empleadas:

- 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H., Neurotransmitters, en: Fundamental Neuroscience (2^a ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., coord.), pp. 193-234, Academic Press, 1999;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J., Research and treatment approaches to depression; Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351, 2001;
- 3 Carlsson, A. y col., Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizofrenia: new evidence; Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260, 2001;
- 4 Tuite, P. y Riss, J., Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease; Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352, 2003;
- 5 Castellanos, F.X. y Tannock, R., Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes; Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628, 2002;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; coordinadores: Psychopharmacology Series, vol. 1: Trace Amines and the Brain [actas de un grupo de estudio del 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- 7 Lindemann, L. y Hoener, M., A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family; Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281, 2005;
- 8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P., Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and facts; Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97, 2003;
- 9 Premont, T.A.M.B. y col., Following the trace of elusive amines; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 9474-9475, 2001;
- 10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F., A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain; Prog. Brain Res. 106, 285-291, 1995;
- 11 McCormack, J.K. y col., Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system; J. Neurosci. 6, 94-101, 1986;
- 12 Dyck, L.E., Release de some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor; Life Sci. 44, 1149-1156, 1989;
- 13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X., Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindole binding; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210, 1988;
- 14 Lindemann, L. y col., Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors; Genomics 85, 372-385, 2005.

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, a medicamentos basados en un compuesto según la invención y a su fabricación así como al uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de enfermedades tales como las enfermedades neurológicas, los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la dislipidemia y los trastornos de consumo y asimilación de energía.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior" indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alquilo ya definido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

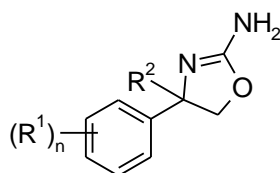
El término "cicloalquilo" indica un anillo alquileo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos mencionados a continuación son compuestos específicos nuevos y preferidos para los usos indicados anteriormente.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que X es un enlace.

Los compuestos preferidos de este grupo de la fórmula I son aquellos, en los que Y es fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno:



I-A

R¹ es halógeno; para el caso n > 1, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes;

R² es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;

n es el número 1, 2 ó 3;

con la excepción de

4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y

4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-2-oxazolamina

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo

(S)-4-(2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

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

(S)-4-(2,3-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

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

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

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

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

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

(S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

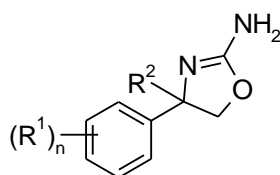
(S)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (S)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (RS)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (+)-(S)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (RS)-4-metil-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (+)-(S)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

60 Otros compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo sustituido por CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃ o OCH₂-fenilo,



I-B

R¹ es CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃ o OCH₂-fenilo;

R² es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;

n es el número 1, 2 ó 3;

5 con la excepción de

4-(-4-trifluorometil-fenil)4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,

4-(4-metoxi-fenil)4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y

4-(3,4-dimetoxi-fenil)4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo los compuestos siguientes:

10 (RS)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

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

(S)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15 (RS)-4-(4-benciloxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

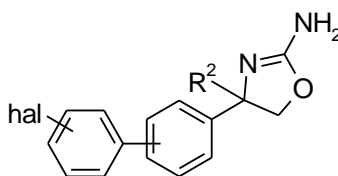
20 (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

(+)-(S)-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

25 Otros compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo sustituido por fenilo, que está opcionalmente sustituido por halógeno:



I-C

R² es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;

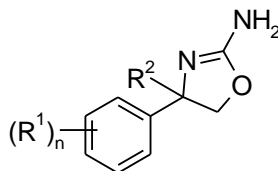
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo los compuestos siguientes:

30 (RS)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o

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

35 Otros compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo sustituido por halógeno y CF₃, halógeno y CH₃, halógeno y cicloalquilo o por halógeno y OCH₃



I-D

R¹ es halógeno y CF₃, o es halógeno y CH₃, o es halógeno y cicloalquilo, o es halógeno y OCH₃;

R² es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;

n es el número 1, 2 ó 3;

40 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo los compuestos siguientes:

(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

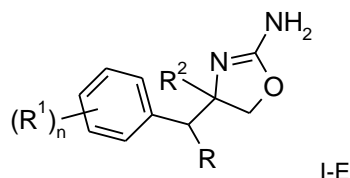
45 (RS)-4-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (RS)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (+)-(S)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (+)-(S)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

30 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que X es CHR.

Los compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo:



- R¹ es halógeno, CF₃ o CH₃,
 R² es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;
 35 R con independencia entre sí pueden ser hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 n es el número 1 ó 2;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

40 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que X es CHRCHR' o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 ((S)-4-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-o-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (S)-4-(2-m-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-p-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (S)-4-[2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (S)-4-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (S)-4-[2-(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-[2-(2,5-bis-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((R)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (S)-4-[2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-5-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[2-(5-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 50 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que X es $-(CH_2)_3-$.
 Los compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:
 (S)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 55 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que X es $-SCH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$ o $-CH_2SCH_2-$.
 Los compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:
 60 (R)-4-fenilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencenosulfonilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 65 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que X es $-CH_2N(R)CH_2-$, cicloalquil- CH_2- o $SiRR'-CH_2-$.

Los compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que Y es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

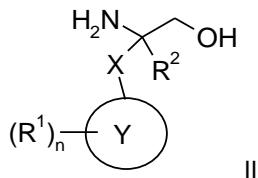
- 5 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-fenil-ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-[(dimetil-fenil-silanil)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

10 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que X tiene el significado definido anteriormente e Y es naftilo, piridilo, ciclohexilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

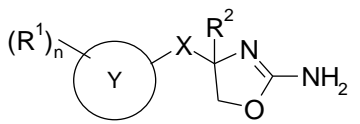
- (RS)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-1-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (R)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-[2-(3-fluor-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(2-ciclohexil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



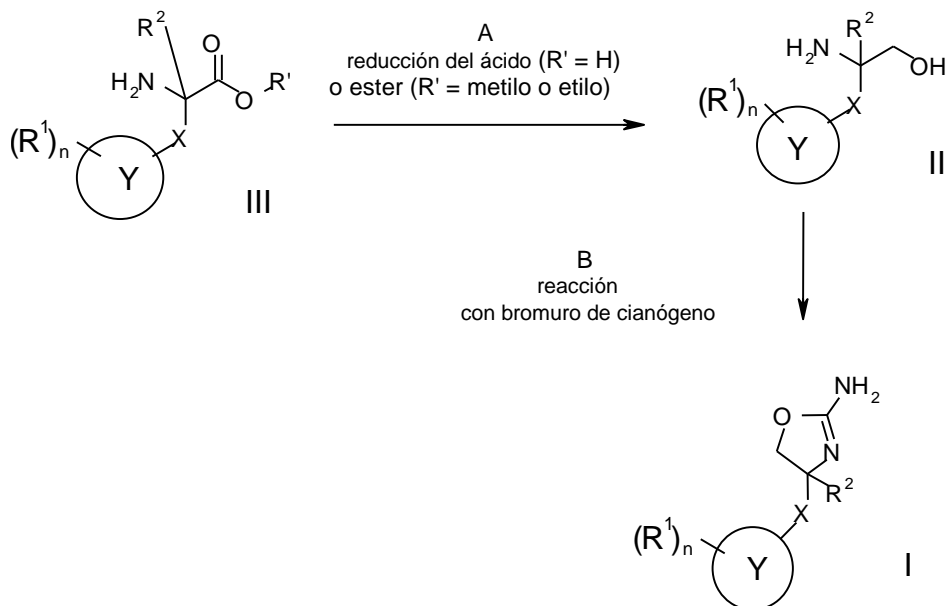
30 con bromuro de cianógeno para obtener un compuesto de la fórmula



35 en la que los restos tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas 1-9. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones requeridas para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índice empleados en la siguiente descripción tienen los significados que se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

40 Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los métodos que se describen a continuación, los métodos que se describen en los ejemplos o métodos similares. Las condiciones apropiadas para los pasos individuales de reacción ya son conocidas de los expertos en química orgánica. Las secuencias de reacción no se limitan a las representadas en los esquemas de 1 a 9, sin embargo, en función de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, los pasos de la secuencia de reacciones podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los que se indica a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Procedimiento generalEsquema 1

5

Paso A: la reducción de un grupo ácido (R' = H) puede efectuarse por tratamiento con LiAlH₄, BH₃-THF, complejo de BH₃-Me₂S en presencia de BF₃-eterato o Red-Al en un disolvente del tipo 1,2-dimetoxietano, THF, éter de dietilo o tolueno a t.amb. → reflujo durante 1 – 24 h. Como alternativa, la reducción de un grupo ácido (R' = H) puede efectuarse por tratamiento con LiBH₄ en presencia de Me₃SiCl en un disolvente del tipo metanol a 0°C → t.amb. durante 1 – 24 h.

10

La reducción de un grupo éster (R' = metilo o etilo) puede efectuarse por tratamiento con LiAlH₄, LiBH₄, NaBH₄ o Red-Al en un disolvente adecuado del tipo 1,2-dimetoxietano, THF, éter de dietilo, tolueno, MeOH o EtOH a -78°C → reflujo durante 1 – 24 h.

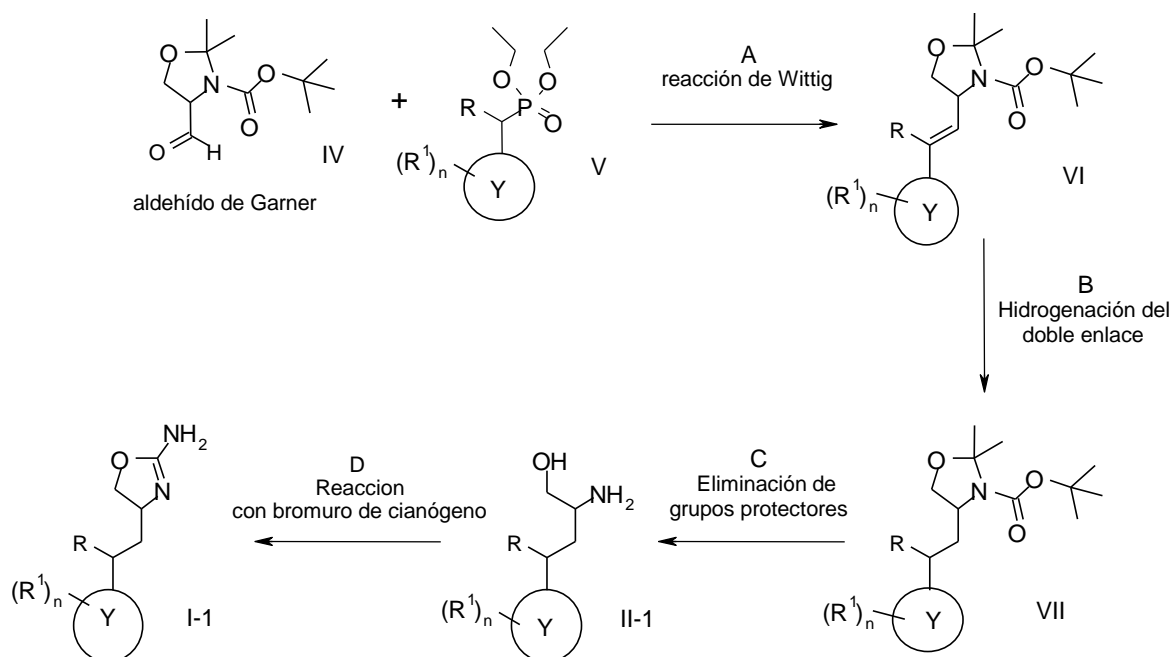
15

Las condiciones preferidas para los ácidos o ésteres son LiAlH₄ en THF a t.amb. durante una noche, o LiBH₄/Me₃SiCl en metanol a 0°C → t.amb. durante una noche.

20

Paso B: la ciclación del aminoalcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base, a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base entre 0°C y t.amb. durante una noche.

Esquema 2



5 Paso A: la reacción de Wittig entre el aldehído de Garner IV y un bencil-fosfonato de dietilo V puede efectuarse empleando una base del tipo NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA en un disolvente del tipo THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos a temperaturas entre -78°C y 80°C durante 15 min – 8 h y, si procede, la adición opcional de un éter corona para la generación de la ilida y después condensando la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente a una temperatura entre 0 y 80°C durante 1 – 24 h. Como alternativa pueden añadirse la base, el compuesto carbonilo, la base y el éter corona opcional a la mezcla reaccionante al mismo tiempo, sin formar previamente la ilida, a temperaturas entre -78°C y 80°C.

15 Las condiciones preferidas son: formación de la ilida a 0°C empleando una solución de n-butil-litio en hexano como base y 1,2-dimetoxietano como disolvente, haciendo reaccionar el éster fosfonato a 0°C durante 5 min y después condensándola con el componente carbonilo a reflujo durante una noche.

20 Paso B: la reducción del alqueno puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando formiato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno con un catalizador del tipo PtO₂, Pd-C o níquel Raney en disolventes tales como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH₄ en THF o éter de dietilo.

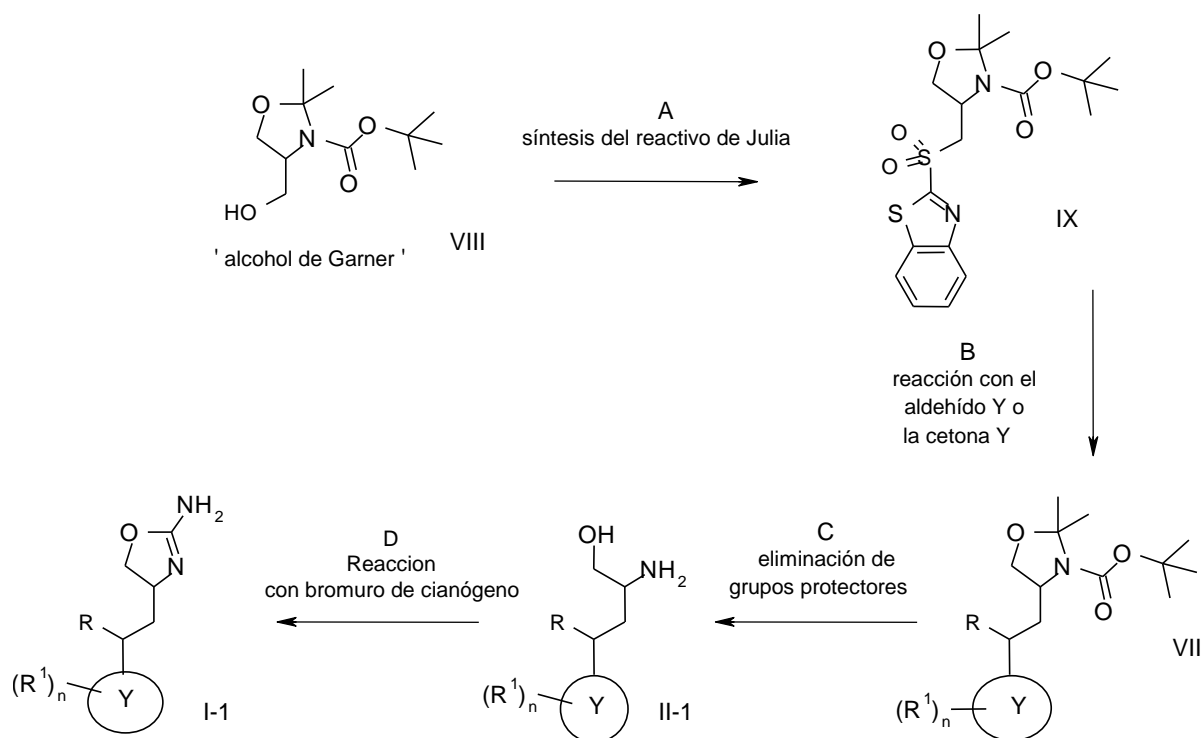
Las condiciones preferidas son: hidrogenación en presencia de Pd/C como catalizador con EtOH como disolvente.

25 Paso C: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O de 0 a 60°C.

30 Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1-3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

35 Paso D: la ciclación del amino-alcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base entre 0°C y t.amb. durante una noche.

Esquema 3



5 Paso A: la síntesis del reactivo de Julia (derivado benzotiazol-2-sulfonylo) IX a partir del 'alcohol de Garner' VIII se efectúa del modo descrito en la bibliografía técnica (Dandanpani, S. y col., *Journal of Organic Chemistry* 70(23), 9447, 2005).

10 Paso B: la reacción de Julia entre un aldehído o cetona Y y el compuesto benzotiazol-sulfonylo puede efectuarse utilizando una base del tipo LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, KOtBu, DBU en un disolvente del tipo THF, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, DMF o mezclas de los mismos a temperaturas entre -100°C y t.amb. durante 15 min – 8 h para la generación del anión y después condensando la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente a temperaturas entre -100°C y t.amb. durante 1 – 24 h.

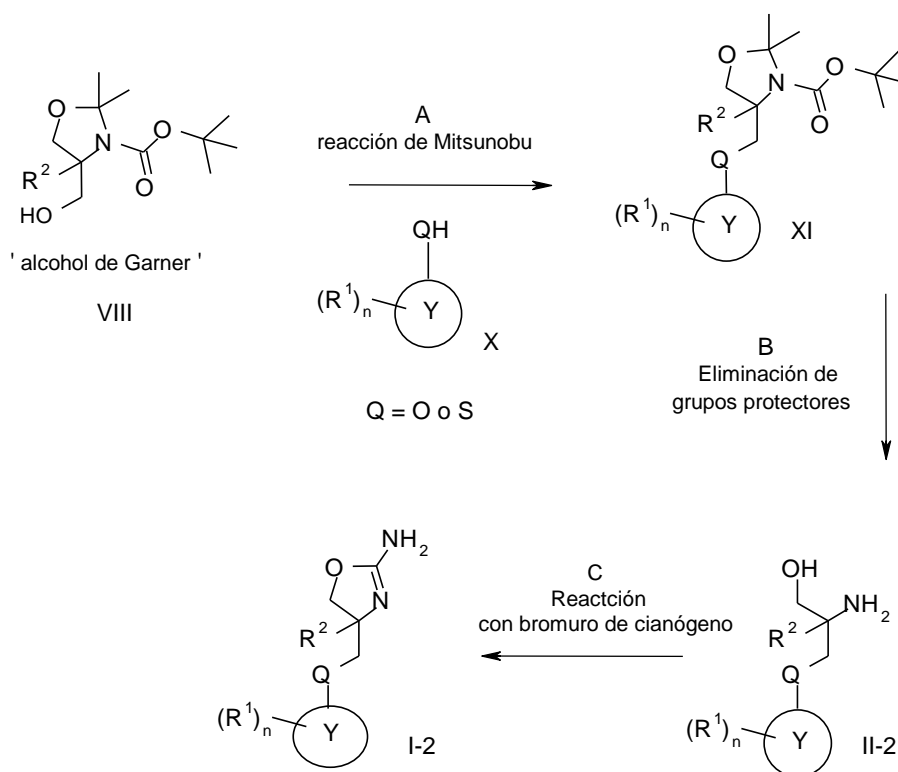
15 Las condiciones preferidas son: generación del anión con LiHMDS a -78°C en THF y posterior condensación con el componente carbonilo en las mismas condiciones.

20 Paso C: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico del tipo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O entre 0 y 60°C.

Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1-3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

25 Paso D: la ciclación del amino-alcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base entre 0°C y t.amb. durante una noche.

Esquema 4



5 Paso A: la reacción de Mitsunobu del 'alcohol de Garner' VIII con derivados fenólicos X o derivados tifenólicos X puede efectuarse empleando una fosfina, por ejemplo trifetilfosfina y un reactivo azodicarboxilato por ejemplo azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-tert-butilo, en un disolvente del tipo THF, a temperaturas entre 50°C y 70°C durante 1 – 18 h.

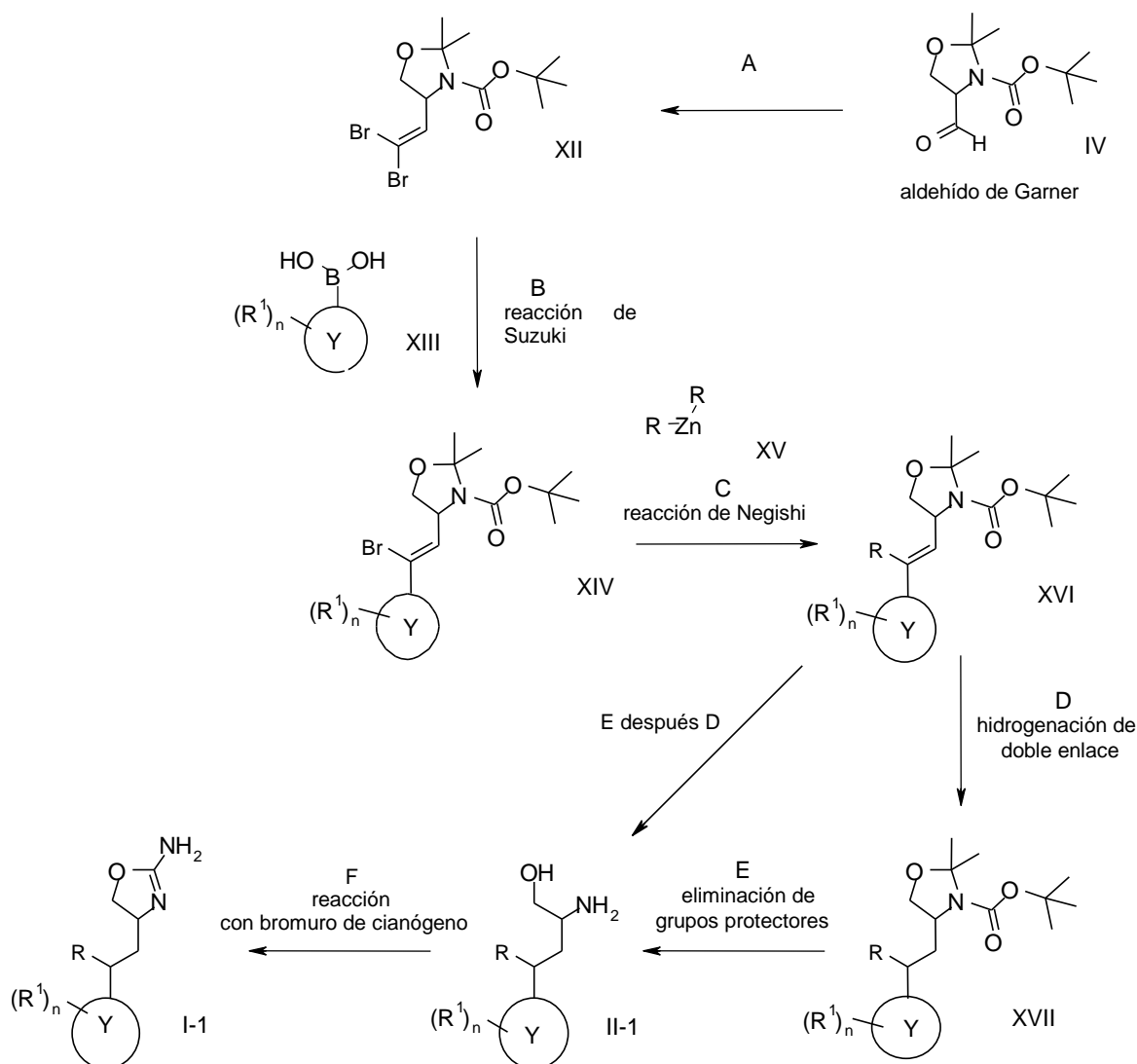
10 Las condiciones preferidas son: trifetilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF a 60°C durante 16 h.

Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores de amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico del tipo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O entre 0 y 60°C.

15 Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1-3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

20 Paso C: la ciclación del amino-alcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base de 0°C a t.amb. durante una noche.

Esquema 5



5 Paso A: la conversión del aldehído de Garner IV en el derivado dibromo-alqueno XII puede efectuarse utilizando un agente bromante, por ejemplo tetrabromuro de carbono en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, en un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente.

10 Paso B: la reacción de Suzuki del derivado dibromo-alqueno XII con un ácido arilborónico XIII puede efectuarse empleando un catalizador de paladio, por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en presencia de una fosfina, por ejemplo tris(2-furil)fosfina, y una base, por ejemplo carbonato sódico acuoso, en un disolvente del tipo THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 50°C y 100°C durante 1 – 18 h.

15 Paso C: la reacción de Negishi del derivado bromo-alqueno XIV con un reactivo de dialquil-cinc XV puede efectuarse utilizando un catalizador de paladio, por ejemplo bis(tri-tert-butilfosfina)dipaladio (0), en un disolvente del tipo THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 100°C, durante 1 – 18 h. Las condiciones preferidas son: una mezcla de THF-tolueno a temperatura ambiente.

20 Paso D: la reducción del alqueno puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando formiato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno, con un catalizador del tipo PtO₂, Pd-C o níquel Raney, en disolventes, por ejemplo MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH₄ en THF o éter de diétilo.

25 Las condiciones preferidas, en el caso de ser R¹ ≠ cloro, son hidrogenación en presencia de Pd/C como catalizador, con EtOH como disolvente.

Las condiciones preferidas para el caso de ser $R^1 = \text{cloro}$ son hidrogenación en presencia de Pt/C como catalizador con EtOH como disolvente.

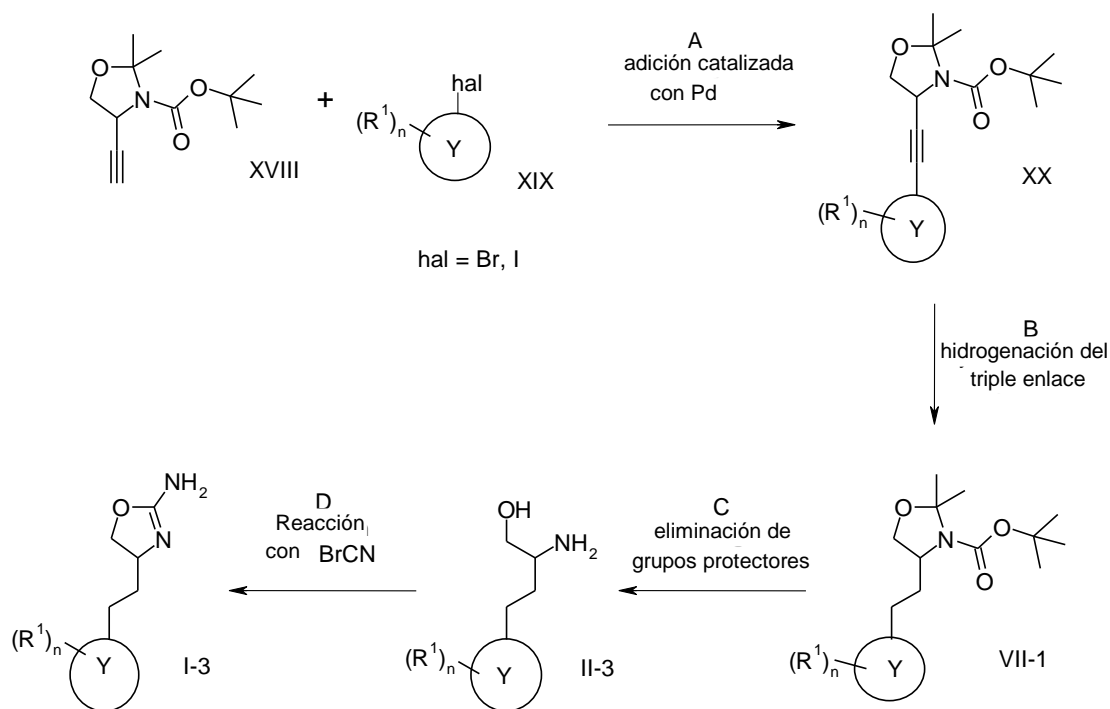
5 Paso E: la eliminación simultánea de los grupos protectores de amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico por ejemplo HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico, por ejemplo CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O , de 0 a 60°C .

Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1-3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

10 Los pasos D y E pueden efectuarse en orden inverso, en tal caso la preferencia estereoquímica del paso de la hidrogenación es típico que se invierta.

15 Paso F: la ciclación del amino-alcohol en la correspondiente 2-aminoxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K_2CO_3 como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche.

Esquema 6



20 Paso A: la adición del 4-etinil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato XVIII (Dickson, H.D. y col., Tetrahedron Lett. 45 (29), 5597-5599, 2004; Pietruszka, J. y col., Eur. J. Org. Chem. 3219-3229, 2003) puede efectuarse con un bromuro o yoduro de arilo o heteroarilo XIX en presencia de un catalizador de paladio y una sal de cobre (I), en un disolvente del tipo dioxano, tetrahydrofurano, benceno, trietilamina o similares.

Las condiciones preferidas son: el uso del yoduro de cobre (I) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) con trietilamina como disolvente, a temperatura ambiente.

30 Paso B: la reducción del alquino XX puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO_2 , Pd-C o níquel Raney, en disolventes por ejemplo MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alquino puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH_4 en THF o éter de dietilo.

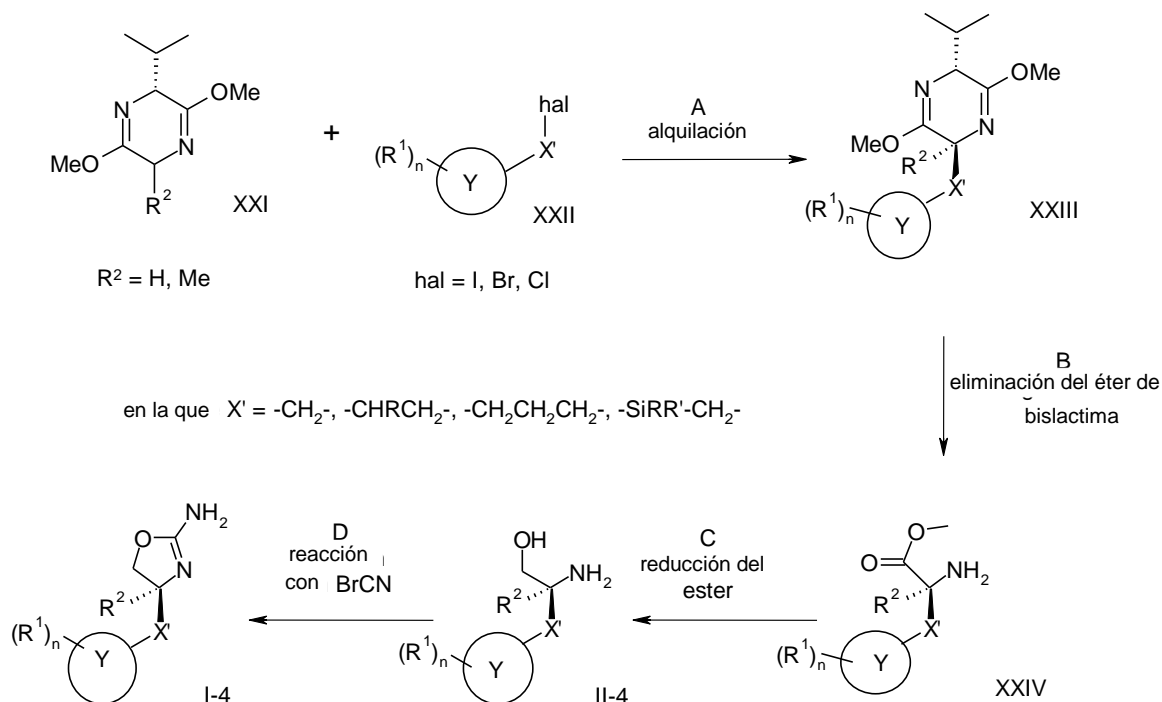
35 Las condiciones preferidas son: hidrogenación de transferencia empleando formiato amónico en presencia de Pd/C como catalizador, con MeOH como disolvente.

40 Paso C: la eliminación simultánea de los grupos protectores de amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico, por ejemplo CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O de 0 a 60°C .

Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1 -3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

- 5 Paso D: la ciclación del amino-alcohol en la correspondiente 2-aminoxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche.

10 Esquema 7



- 15 Paso A: la desprotonación de éter de bis-lactima XXI (también llamado “auxiliar quiral de Schöllkopf”) con una base adecuada, por ejemplo n-butil-litio o tert-butil-litio en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperatura baja, posterior adición del haluro orgánico XXII y reacción durante varias conduce al compuesto XXIII (Vassiliou, S. y col., Synlett 2398-2400, 2003; Schöllkopf, U., Topics Curr. Chem. 109, 65, 1983).

20 Las condiciones preferidas son: uso del tert-butil-litio y un yoduro orgánico en tetrahidrofurano a -78°C y dejar que la mezcla se caliente a temperatura ambiente durante una noche.

25 Paso B: la descomposición del producto éter de bis-lactima XXIII en condiciones ácidas empleando un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo acetonitrilo, CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, de 0 a 60°C.

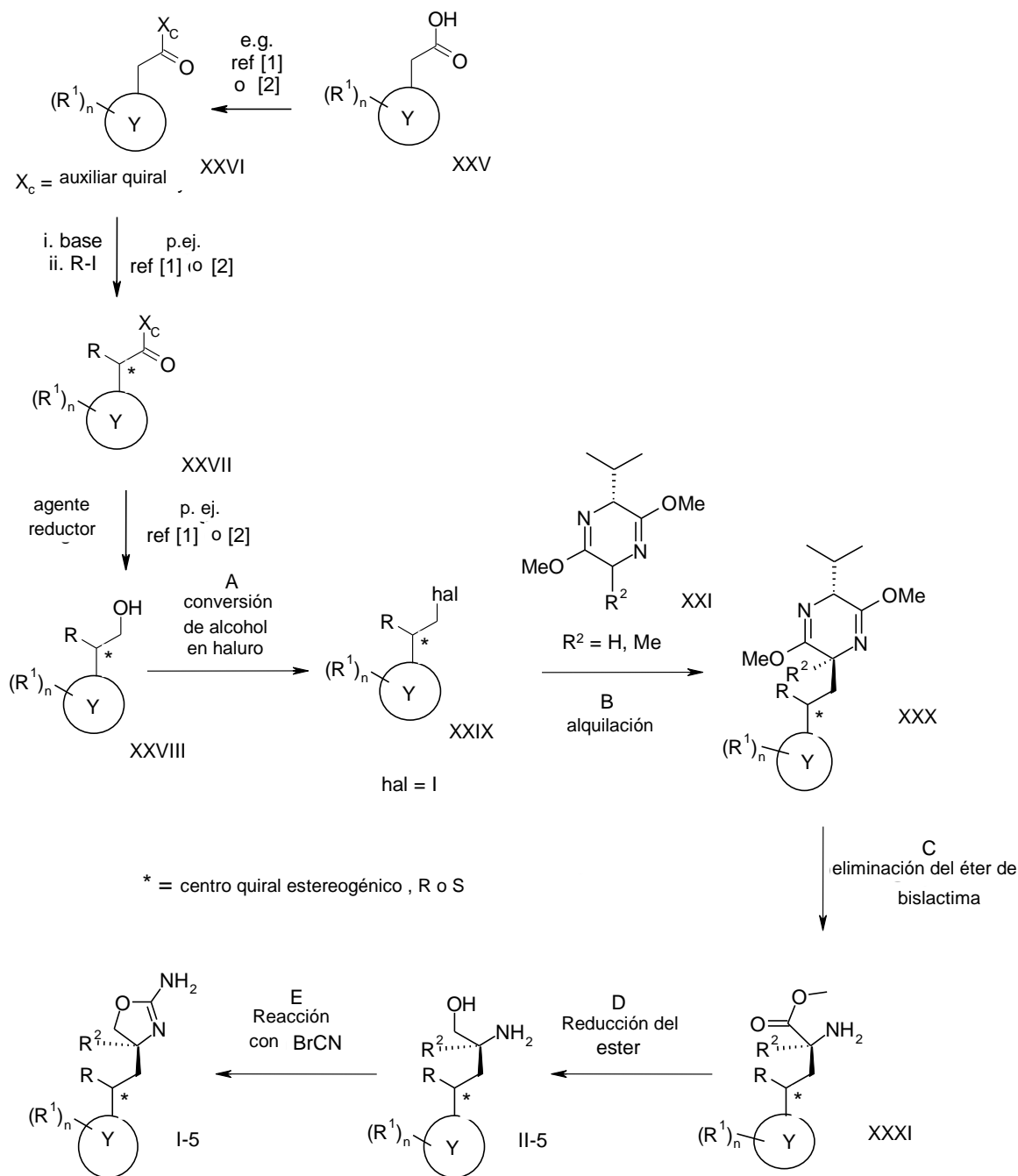
30 Las condiciones preferidas son: ácido trifluoroacético al 10 % en una mezcla de agua y acetonitrilo (1:3) a 40°C durante una noche.

35 Paso C: la reducción del éster XXIV puede efectuarse por tratamiento con LiAlH₄, LiBH₄, NaBH₄ o Red-Al en un disolvente adecuado del tipo 1,2-dimetoxietano, THF, éter de dietilo, tolueno, MeOH o EtOH, de -78°C → reflujo durante 1 – 24 h.

Las condiciones preferidas para los ácidos y ésteres son: LiAlH₄ en THF a t.amb. durante una noche.

40 Paso D: la ciclación del amino-alcohol II-4 en la correspondiente 2-aminoxazolina I-4 puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche.

Esquema 8



5 Los alcoholes homoquirales de la fórmula XXVIII pueden obtenerse por un gran número de métodos que se han publicado en la bibliografía técnica química, por ejemplo a partir de ácidos carboxílicos de la fórmula XXV y aplicando las metodologías de Evans y col. (ref. [1]) o de Meyers y col. (ref. [2]). Según estos procedimientos, la introducción de un auxiliar quiral, por ejemplo el auxiliar oxazolidinona de Evans (ref. [1]) o el auxiliar derivado de pseudoefedrina de Meyers (ref. [2]) permite obtener un compuesto acilo homoquiral de la fórmula XXVI. La enolación del compuesto acilo XX con una base apropiada y posterior tratamiento con un haluro de alquilo permite obtener los compuestos de la fórmula XXVII. La eliminación reductora del auxiliar quiral permite obtener los alcoholes homoquirales de la fórmula XXVIII.

[1] Evans, D. A. y col., J. Am. Chem. Soc. **104**, 1737-1739, 1982.

[2] Meyers, A. G. y col., J. Am. Chem. Soc. **119**, 6496-5611, 1997.

15 Paso A: Se puede convertir el alcohol homoquiral XXVIII en el correspondiente yoduro de alquilo XXIX empleando un sistema de reactivos que consta de un imidazol, trifetilfosfina e yodo en diclorometano (Müller, P. & Boléa, C.,

Helv. Chim. Acta 85, 483-494, 2002) o por tratamiento sucesivo con cloruro de p-toluenosulfonilo/piridina e yoduro sódico en acetona (Taber, D. F. y col., J. Am. Chem. Soc. 107, 196-199, 1985).

Las condiciones preferidas son: uso de imidazol, trifenilfosfina e yodo en diclorometano.

5 Paso B: la desprotonación del éter de bis-lactima XXI (también llamado "auxiliar quiral de Schöllkopf") con una base adecuada, por ejemplo n-butil-litio o tert-butil-litio, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano a temperatura baja y posterior adición del yoduro de alquilo homoquiral XXIX y reacción durante varias horas conduce al producto XXX (Vassiliou, S. y col., Synlett 2398-2400, 2003; Schöllkopf, U., Topics Curr. Chem. 109, 65, 10 1983).

Las condiciones preferidas son: uso del n-butil-litio a -78°C y dejar que la mezcla se caliente a temperatura ambiente durante una noche.

15 Paso C: descomposición del producto éter de bis-lactima XXX en condiciones ácidas, empleando un ácido inorgánico por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo acetonitrilo, CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, de 0 a 60°C.

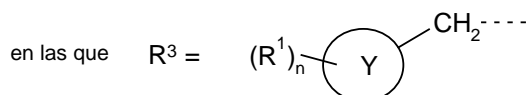
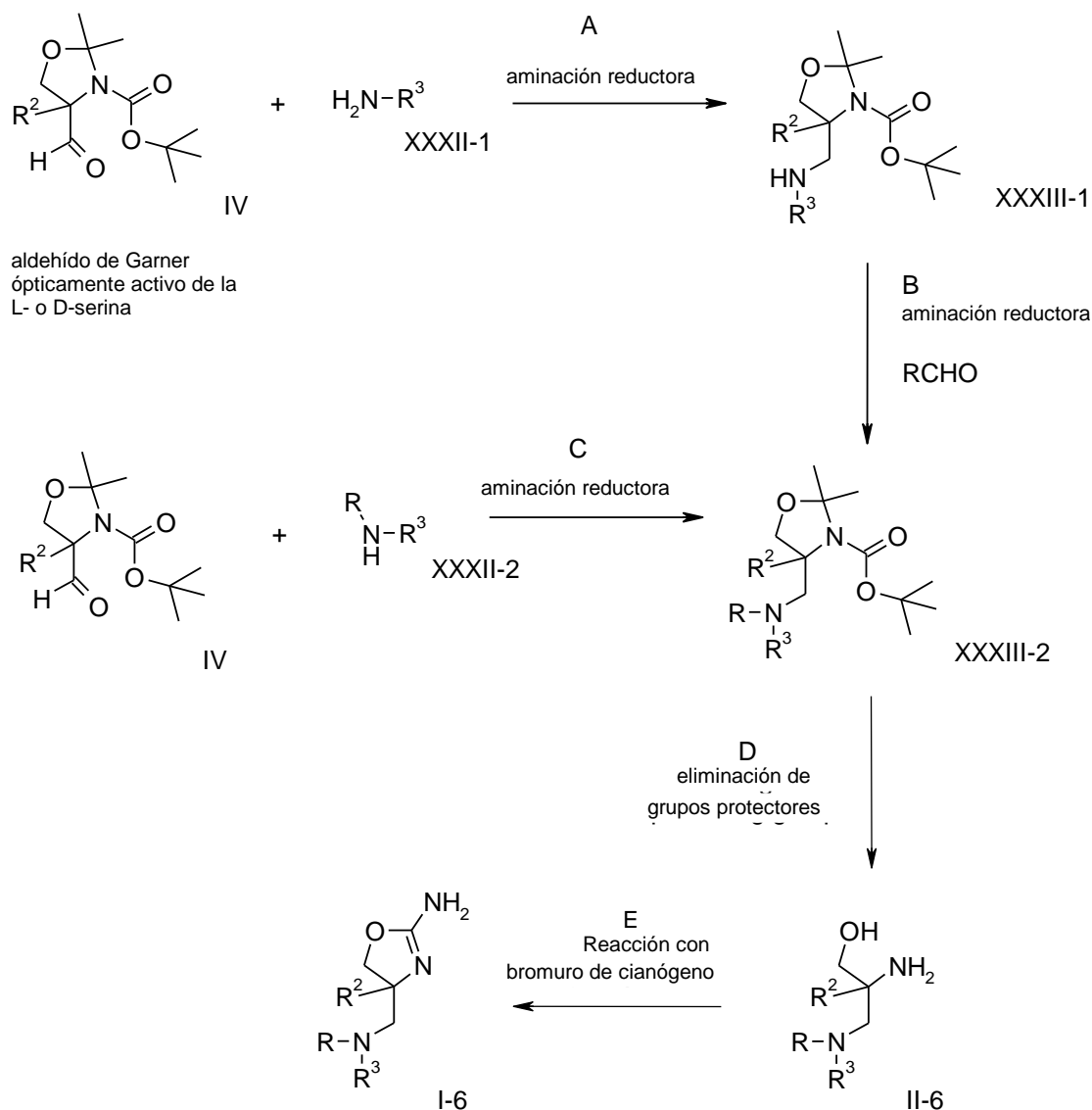
20 Las condiciones preferidas son: ácido trifluoroacético al 10 % en una mezcla de agua y acetonitrilo (1:3) a temperatura ambiente durante una noche.

Paso D: la reducción del éster XXXI puede efectuarse por tratamiento con LiAlH₄, LiBH₄, NaBH₄ o Red-Al en un disolvente adecuado del tipo 1,2-dimetoxietano, THF, éter de dietilo, tolueno, MeOH o EtOH, a -78°C → reflujo 25 durante 1 – 24 h.

Las condiciones preferidas para ácidos y ésteres son: LiAlH₄ en THF a t.amb. durante una noche.

30 Paso E: la ciclación del amino-alcohol II-5 en la correspondiente 2-aminooxazolina I-5 puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base, de 0°C a t.amb. durante una noche.

Esquema 9



5 Paso A: la aminación reductora del aldehído de Garner ópticamente activo ($R^2 = H$; de L- o D-serina; Garner, P.; Park, J.M.; *Org. Synth.* **IX**, 300, 1998) o aldehído de Garner α -metil-sustituido ($R^2 = \text{metilo}$; de la L- o D- α -metilserina; Avenzoa, A. y col., *Tetrahedron Asymm.* **12**, 949, 2001) con un compuesto amina primaria de la fórmula XXXII-1, puede efectuarse con un agente reductor, por ejemplo NaBH_4 , LiBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ en un disolvente del tipo MeOH, EtOH, diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, dioxano o mezclas de los mismos, en presencia de un ácido prótico activador, por ejemplo HCl, o un ácido carboxílico o un ácido activador de Lewis, por ejemplo ZnCl_2 o $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, a una temperatura de -10 a 60°C durante 1 - 40 h.

10 Las condiciones preferidas son: calentamiento del compuesto XXXII-1 y compuesto IV en MeOH a 60°C durante una noche y posterior tratamiento con NaBH_4 en MeOH a temperatura ambiente.

15 Paso B: la alquilación del compuesto de la fórmula XXXIII-1 en el compuesto de la fórmula XXXIII-2 puede llevarse a cabo por tratamiento con un aldehído RCHO adecuado en presencia de un agente reductor, por ejemplo NaBH_4 , LiBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$, en un disolvente del tipo MeOH, EtOH, diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF,

dioxano o mezclas de los mismos, en presencia de un ácido prótico activador, por ejemplo HCl o un ácido carboxílico o un ácido activador de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$ o $Ti(OiPr)_4$, a una temperatura de -10 a 60°C durante 1-40 h.

- 5 Paso C: como alternativa, la obtención del compuesto de la fórmula XXXIII-2 puede conseguirse por aminación reductora de un compuesto amina secundaria de la fórmula XXXIII-2 y un aldehído de Garner (de la L- o D-serina; Garner, P.; Park, J.M., Org. Synth. IX, 300, 1998) en presencia de un agente reductor, por ejemplo $NaBH_4$, $LiBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ o $Na(CN)BH_3$ en un disolvente del tipo MeOH, EtOH, diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, dioxano o mezclas de los mismos, en presencia de un ácido prótico activador, por ejemplo HCl, o un ácido carboxílico o un ácido activador de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$ o $Ti(OiPr)_4$, a una temperatura de -10 a 60°C durante 1-40 h.

Las condiciones preferidas son: $NaBH_3CN$ y $ZnCl_2$ en MeOH de t.amb. a 40°C durante una noche.

- 15 Paso D: la eliminación simultánea de los grupos protectores de amino-alcohol del compuesto de la fórmula XXXIII-2 puede efectuarse con un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico del tipo CF_3COOH , $CHCl_2COOH$, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, THF, MeOH, EtOH o H_2O , de 0 a 60°C.

- 20 Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1-3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

- 25 Paso E: la ciclación del amino-alcohol II-6 en la correspondiente 2-aminoxazolina I-6 puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K_2CO_3 como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base de 0°C a t.amb. durante una noche.

Aislamiento y purificación de los compuestos

- 30 El aislamiento y purificación de los compuestos y compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, mediante el oportuno procedimiento de separación o purificación por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o de alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento podrán deducirse tomando como referencia las obtenciones y ejemplos que se describen a continuación. Sin embargo, es obvio que puede aplicarse cualquier otro procedimiento adecuado de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse aplicando una HPLC quiral.

Sales de compuestos de la fórmula I

- 40 Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido. La conversión se lleva a cabo por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y similares. La base libre se disuelve por ejemplo en un disolvente orgánico inerte, tal como el éter de dietilo, el acetato de etilo, el cloroformo, el etanol o el metanol y similares, y se añade el ácido disuelto en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución empleando un disolvente menos polar.

- 50 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base apropiada, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco o similares.

- 55 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas trazas (TAAR), en especial con el TAAR1.

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se indican a continuación.

Materiales y métodos

- 60 Construcción de plásmidos de expresión de los TAAR y líneas celulares transfectadas de modo estable

- 65 Para la construcción de los plásmidos de expresión se amplifican las secuencias que codifican al TAAR1 humano, de rata y de ratón, a partir de un DNA genómico esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. [14]. Se emplea el sistema PCR llamado Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM Mg^{2+} y se clonan los productos purificados de la PCR en un vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones de uso del fabricante. Se subclonan los productos de la PCR en el vector pIRESneo2 (BD Clontech,

Palo Alto, California) y se verifica la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en las líneas celulares.

Se cultivan células HEK293 (ATCC nº CRL-1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de modo estable se transfectan las células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias de clonación del TAAR (descritas antes) con lipofectamina 2000 (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones de uso del fabricante y 24 h después de la transfección se suplementa el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de unos 10 d se aíslan los clones, se expanden y se ensaya su capacidad de respuesta a las aminorazas (todos los compuestos se adquieren a Sigma) con el sistema llamado cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (EIA) System (Amersham) al que sigue un procedimiento EIA de no acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas celulares monoclonales, que poseen una EC₅₀ estable durante un período de ensayo de 15 pasajes, se emplean en los estudios posteriores.

15 Preparación de membrana y fijación de radioligando

Las células en confluencia se enjuagan con solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, sin Ca²⁺ ni Mg²⁺, que contiene 10 mM EDTA y se centrifugan a 4°C y 1000 rpm durante 5 min. A continuación se lava el culote dos veces con solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, se congela inmediatamente el culote celular por inmersión en nitrógeno líquido y se almacena a -80°C hasta el momento de su utilización. Luego se suspende el culote celular en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4, que contiene 10 mM EDTA, y se homogeneiza en un Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10.000 rpm durante 10 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000xg a 4 °C durante 30 min y se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene 0,1 mM EDTA (tampón A), y se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000xg a 4 °C durante 30 min, se suspende de nuevo el culote en 20 ml de tampón A, y se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Se determina la concentración de proteínas por el método de Pierce (Rockford, IL). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000xg a 4 °C durante 10 min, se suspende de nuevo en HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0, que incluye MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ g de proteína por ml de y (2 mM) (tampón B) a 200 homogeneizado en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s.

El ensayo de fijación se realiza a 4 °C en un volumen final de 1 ml de y con un período de incubación de 30 min. Se emplea el radioligando [H³]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina en una concentración igual al valor calculado de K_d de 60 nM para obtener una unión del orden del 0,1 % de la concentración total de radioligando añadido, y una fijación específica que representa del 70 al 80 % de la fijación total. La fijación no específica se define como la cantidad de la [H³]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina fijada en presencia del ligando apropiado sin marcar (10 µM). Se ensayan los ligandos competidores en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM – 30 µM). La concentración final de sulfóxido de dimetilo concentración en el ensayo es del 2% y no afecta la fijación del radioligando. Cada ensayo se realiza por duplicado. Todas las incubaciones se terminan por filtración rápida a través de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y placas de vidrio GF/C, preimpregnadas por lo menos durante 2 h en polietileno del 0,3% y empleando un colector de células del tipo Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Después se lavan los tubos y los filtros 3 veces con 1 ml de partes alícuotas del tampón B frío. No se secan los filtros, se impregnan en de Ultima gold (45 µl/hoyo, Packard Instrument Company) y se determina la radiactividad fijada en un contador de centelleo del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Los compuestos preferidos presentan un valor Ki (µM) en ratón sobre el TAAR1 situados en el intervalo de 0,01 µM tal como se indica en la tabla siguiente.

Ejemplo	Ki (µM) ratón/rata	Ejemplo	Ki (µM) ratón/rata	Ejemplo	Ki (µM) ratón/rata
4	0,0012	147	0,0041	255	0,0074
5	0,0021	149	0,0019	256	0,0006
6	0,0038	150	0,0009	257	0,0074
7	0,0083	151	0,001	259	0,0088
8	0,0058	153	0,0083	260	0,0013
9	0,0034	154	0,0034	263	0,0023
10	0,0025	156	0,0064	265	0,0009
12	0,008	158	0,0068	266	0,0016
14	0,0005	159	0,001	267	0,0011
16	0,0048	160	0,0028	269	0,0083
17	0,0057	161	0,0062	270	0,0016
18	0,0022	162	0,0025	271	0,0013
19	0,0018	163	0,0037	272	0,0013
20	0,0009	165	0,0012	273	0,0095
21 (S)	0,0008	166	0,0047	274	0,0011

ES 2 510 546 T3

22	0,0011	168	0,0006	277	0,0016
29 (S)	0,0054	169	0,0014	281	0,0019 rata
31	0,0022	170	0,0011	284	0,0028 rata
32	0,0029	172	0,0019	285	0,0045 rata
33	0,0007	174	0,0006	287	0,0027 rata
34	0,0011	176	0,002	289	0,0017
35	0,0033	178	0,0004	291	0,0008
36	0,0034	180	0,0088	292	0,0035
37b (S)	0,0087	184	0,0063	293	0,0062
39a (S)	0,0025	185	0,005	294	0,0038
48	0,0002	186	0,0045	295	0,0082
49	0,0054	187	0,0021	296	0,0004
60	0,0047	188	0,0038	298	0,0004
63	0,0086	189	0,0008	299	0,0042
73	0,0089	190	0,0008	301	0,0023
78	0,0064	192	0,0019	302	0,0017
80 (S)	0,0008	193	0,0043	303	0,0011
80 (R)	0,0083	194	0,0073	304	0,0033
81 (S)	0,0064	195	0,0018	306	0,0027
82 (S,S)	0,0080	196	0,0066	308	0,0009
82 (S,R)	0,0016	198	0,002	310	0,009 rata
84	0,0017	199	0,0093	311	0,0042 rata
85	0,0011	201	0,0002	313	0,005 rata
86	0,0008	202	0,0017	314	0,003 rata
88	0,001	203	0,0039	315	0,0016 rata
89	0,0013	206	0,0032	316	0,0003 rata
91	0,0006	210	0,0014	318	0,002 rata
101	0,0034	211	0,0024	321	0,0014 rata
103	0,0004	212	0,0068	322	0,002 rata
105	0,0007	213	0,003	326	0,001
107	0,004	215	0,0024	328	0,0052
109	0,0014	216	0,002	330	0,0008
110	0,0018	217	0,0015	332	0,0061
111	0,0011	219	0,0009	333	0,0021
112	0,0012	220	0,0084	337	0,0034
113	0,0016	221	0,0022	338	0,0031
114	0,0021	222	0,0048	340	0,002
115	0,001	223	0,0059	341	0,0046
116	0,0012	224	0,0063	342	0,0045
118	0,003	225	0,0062	343	0,0028
119	0,0026	226	0,0054	344	0,0025
120	0,0014	227	0,0081	348	0,0036
122	0,0034	228	0,004	349	0,0023
124	0,0044	229	0-003	350	0,0064
127	0,0003	231	0,0025	351	0,0024
129	0,0029	232	0,0006	353	0,0014
131	0,0024	234	0,0093	354	0,0003
132	0,0007	235	0,001	355	0,0043
133	0,0022	236	0,002	356	0,0043
135	0,0009	237	0,0025	357	0,0068
136	0,0038	238	0,003	358	0,0084
137	0,0025	240	0,0032	359	0,0021
138	0,0012	242	0,0072	364	0,0020
139	0,0019	243	0,0094	365	0,0029
140	0,001	244	0,0057	367	0,001
141	0,0027	246	0,0055	369	0,0009
142	0,0018	248	0,0029	370	0,0037
143	0,0007	249	0,0075	371	0,0096
144	0,0012	250	0,0022	374	0,0006
145	0,0026	251	0,0086	D	0,001
146	0,0041	252	0,0008		
147	0,0041	255	0,0074		
149	0,0009	256	0,0006		

150	0,001	257	0,0074		
151	0,001	259	0,0088		
153	0,0083	260	0,0013		

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 preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas 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, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como vehículos la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. 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. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo, 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, el agua, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y similares. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

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, dicho proceso consiste en incorporar 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, a una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen a los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis 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 individual o dividirse en subdosis y, además, el límite superior 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

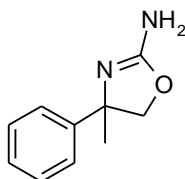
- 5 1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Parte experimental

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero con ellos no se pretende limitar su alcance.

Ejemplo 1

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



- 15 a) (RS)-2-amino-2-fenil-propan-1-ol

A una suspensión agitada y enfriada del ácido 2-amino-2-fenil-propiónico (488 mg) se le añade en porciones a t.amb. en THF (10 ml) y en atmósfera de argón el LiAlH₄ (244 mg). Se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a t.amb. durante 20 h. Se enfría la mezcla en un baño de hielo, se diluye con 5 ml de THF y se le añaden sucesivamente y con cuidado H₂O (0,23 ml), NaOH 4 N (0,23 ml) y H₂O (0,92 ml). Después de agitar durante 30 min a t.amb. se filtra la mezcla y se lava la torta con THF. Se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el 2-amino-2-fenil-propan-1-ol (266 mg) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 152,3 ([M+H]⁺).

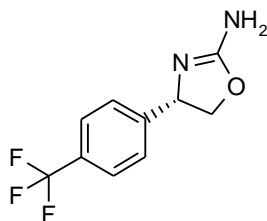
- 25 b) (RS)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una mezcla agitada y enfriada (0°C) del 2-amino-2-fenil-propan-1-ol (266 mg) y K₂CO₃ (292 mg) en THF (5 ml) en atmósfera de argón se le añade una solución de bromuro de cianógeno (292 mg) en THF (5 ml). Se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a t.amb. durante 18 h. Se recoge la mezcla (suspensión blanca) en EtOAc/H₂O 1:1. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose la 4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (204 mg) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 177,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

- 35 Ejemplo 2 (no abarcado por el presente invento)

(S)-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



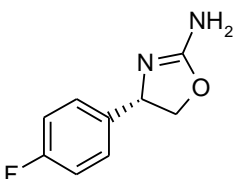
A partir de la L-4-(trifluorometil)fenilglicina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 231,3 ([M+H]⁺).

- 40

Ejemplo 3

(S)-4-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

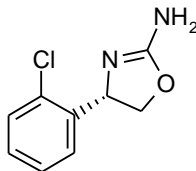


A partir de la L-4-fluorfenilglicina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 180,9 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

(S)-4-(2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



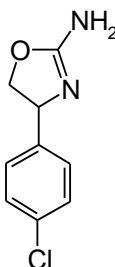
5

A partir de la L-2-clorofenilglicina. Sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 197,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

10 (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

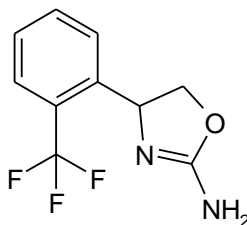


A partir de la DL-4-clorofenilglicina. Sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 197,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 6

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



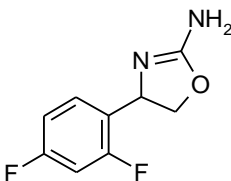
A partir de la DL-2-(trifluorometil)fenilglicina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 231,3 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 7

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



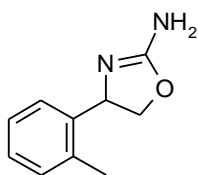
A partir de la DL-2,4-difluorfenilglicina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 198,9 ([M+H]⁺).

25

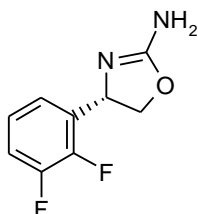
Ejemplo 8

(RS)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



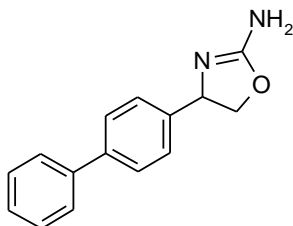
A partir del ácido (RS)- α -amino-(2-metilfenil)acético. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 177,3 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 9
(S)-4-(2,3-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



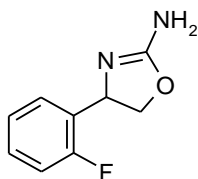
A partir de la L-2,3-difluorfenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 199,3 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 10
(RS)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



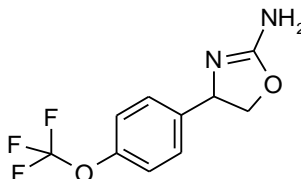
- 15 A partir del ácido (RS)-amino-bifenil-4-il-acético. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 239,1 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 11
(RS)-4-(2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



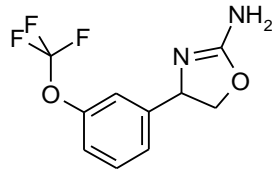
- 20 A partir de la DL-2-fluorfenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 180,9 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 12
(RS)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



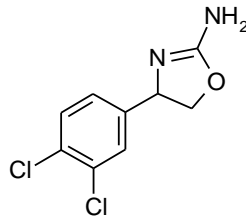
- 25 A partir de la DL-4-(trifluorometoxi)fenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 247,3 ([M+H]⁺).

- 30 Ejemplo 13
(RS)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



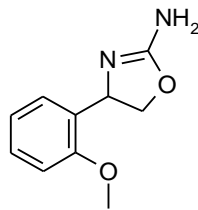
A partir de la DL-3-(trifluorometoxi)fenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 247,3 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 14
(RS)-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



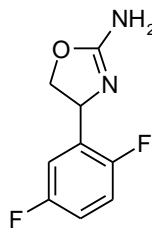
A partir de la DL-3,4-diclorofenilglicina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 15
(RS)-4-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



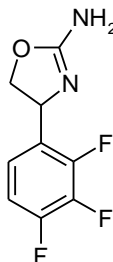
A partir de la DL-2-metoxifenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 193,4 ([M+H]⁺).

- 15 Ejemplo 16
(RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 A partir de la DL-2,5-difluorfenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 199,1 ([M+H]⁺).

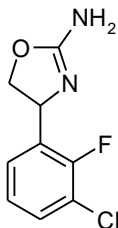
- Ejemplo 17
(RS)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 A partir de la DL-2,3,4-trifluorfenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 217,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

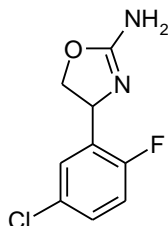
(RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir de la DL-3-cloro-2-fluorfenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

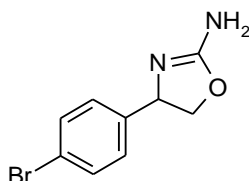
(RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 A partir de la DL-5-cloro-2-fluorfenilglicina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20 (no abarcado por el presente invento)

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



- 15 A partir de la DL-4-bromofenilglicina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 243,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

(S)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

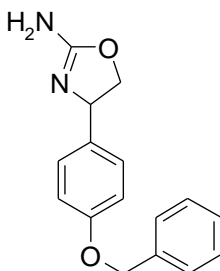
- 20 Se separa la (RS)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 10) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (S)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 239,3 ([M+H]⁺)) y la (R)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 239,3 ([M+H]⁺)).

De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

25

Ejemplo 22

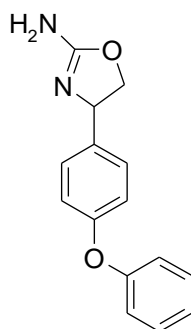
(RS)-4-(4-benciloxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 30 A partir del (RS)-amino-(4-benciloxi-fenil)-acetato de metilo. Sólido blanco.
EM (ISP) = 269,4 ([M+H]⁺).

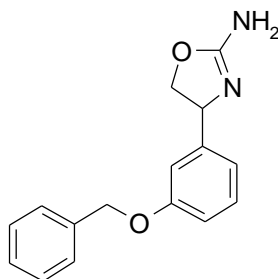
Ejemplo 23

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



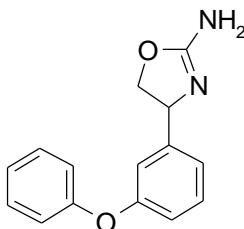
A partir del (RS)-amino-(4-fenoxi-fenil)-acetato de metilo. Sólido blanco.
EM (ISP) = 255,4 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 24
(RS)-4-(3-benciloxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (RS)-amino-(3-benciloxi-fenil)-acetato de metilo. Sólido blanco.
EM (ISP) = 269,3 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 25
(RS)-4-(3-fenoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

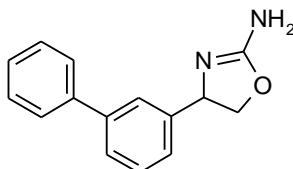


- 15 A partir del (RS)-amino-(3-fenoxi-fenil)-acetato de metilo. Sólido blanco.
EM (ISP) = 255,4 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 26
(S)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
Se separa la (RS)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 1) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (S)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 177,3 ([M+H]⁺)) y la (R)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 177,4 ([M+H]⁺)).

25 De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

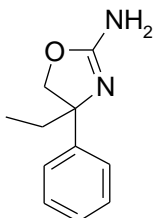
- Ejemplo 27
(RS)-4-bifenil-3-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del ácido (RS)-amino-bifenil-3-il-acético. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 239,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 28

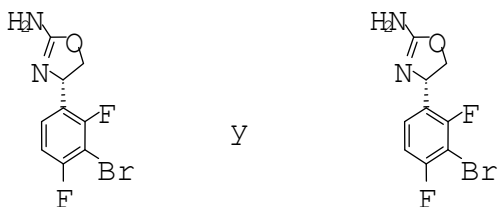
5 (RS)-4-etil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del ácido (RS)-2-amino-2-fenilbutírico. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 191,3 ($[M+H]^+$).

10 Ejemplo 29

(S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

Se enfría a -55°C una solución de la diisopropilamida de litio en THF (2 M, 5,05 ml) y se trata con la (RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (667 mg, ejemplo 7) en THF (6 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -55°C durante 2 h, se después se trata por goteo con 1,2-dibromoetano (0,58 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita a t.amb. durante una noche. Se interrumpe la reacción con H_2O y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO_4 , se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5), obteniéndose la (RS)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (61 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo.

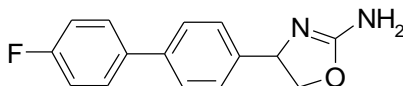
EM (ISP) = 279,1 ($[M+H]^+$).

b) (S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 279,1 ($[M+H]^+$)) y la (R)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 279,1 ($[M+H]^+$)).

Ejemplo 30

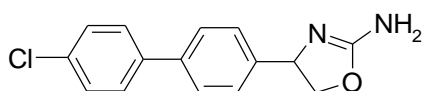
40 (RS)-4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A una solución agitada de (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (80 mg; ejemplo 20) se le añade a t.amb. en 1,2-dimetoxietano (4 ml) en atmósfera de argón el $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (24 mg), una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10 % (1 ml) y el ácido 4-fluorfenilborónico (186 mg). Se calienta la mezcla a 85°C y se continúa la agitación a esta temperatura durante 18 h. Se enfría la mezcla de color marrón oscuro a t.amb., se diluye con EtOAc y se lava con H_2O . Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O y salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), obteniéndose la (RS)-4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (46 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 257,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 31

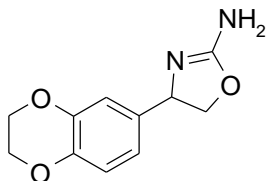
(RS)-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al ejemplo 30 se hace reaccionar la (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina con el ácido 4-clorofenilborónico, obteniéndose la (RS)-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 273,1 ([M+H]⁺). De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

Ejemplo 32

(RS)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

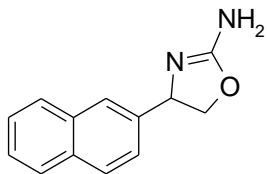


10

A partir del ácido (RS)-amino-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acético. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 221,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 33

(RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

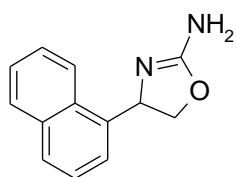


20

A partir del ácido (RS)-amino-naftalen-2-il-acético. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 213,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34

(RS)-4-naftalen-1-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

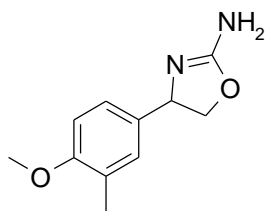


25

A partir del ácido (RS)-amino-naftalen-1-il-acético. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 213,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

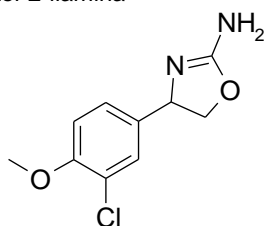
(RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del ácido (RS)-amino-(4-metoxi-3-metilfenil)-acético. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 207,1 ($[M+H]^+$).

5 Ejemplo 36

(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



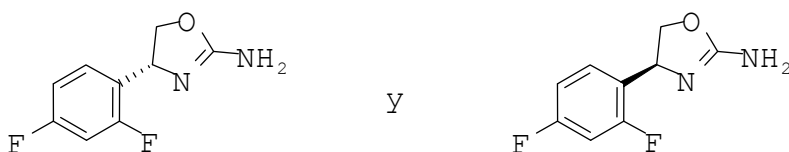
A partir del ácido (RS)-amino-(3-cloro-4-metoxifenil) acético. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 227,3 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 37

(S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15

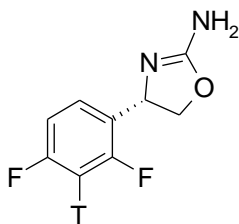


20

25 Se separa la (RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 7) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido ligeramente amarillo; EM (ISP) = 199,1 ($[M+H]^+$)) y la (R)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 199,1 ($[M+H]^+$)).

30 Ejemplo 38

(S)-4-(2,4-difluor-3- 3 H]-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



35

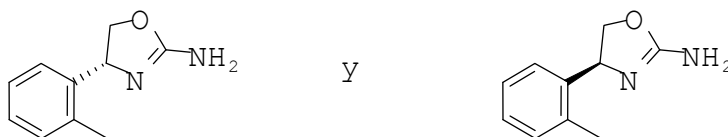
40

Se trata una solución de la (S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (3,5 mg; ejemplo 29.b) en EtOAc (1 ml) con 1,2 mg de paladio al 10 % sobre carbón (1,2 mg) y trietilamina (20 μ l) y se agita a temperatura ambiente en atmósfera de tritio gaseoso durante 1 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se añaden a la mezcla reaccionante 5 ml de etanol/agua 9:1 en tres porciones. Después de una agitación breve se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se retira el reactor del aparato de trititación y se suspende el residuo en etanol. Se filtra la suspensión a través de un cartucho de PTFE de 0,45 μ m (\varnothing = 13 mm) y se enjuaga el filtro 5x con etanol, se concentra el líquido filtrado hasta 0,5 ml de y se reparte entre diclorometano y agua más un 10% carbonato sódico. Se extrae la fase orgánica por segunda vez con diclorometano y se seca con carbonato potásico. Por filtración, concentración, disolución en tolueno y evaporación para eliminar la trietilamina residual se obtiene el producto en bruto, que se disuelve en 50 ml de etanol. La actividad total es de 229 mCi. Se purifica la mitad el producto en bruto por HPLC (columna: XTerra RP-18 5 μ m 10 x 150 mm; fase móvil: A/B = 65 : 35; A: 100 mM carbonato amónico de pH = 10 + acetonitrilo del 5 %; B: acetonitrilo; caudal: 5 ml/min; UV: 220 nm). Se concentra por evaporación el líquido eluido de la HPLC hasta la mitad de su volumen y se reparte entre diclorometano y agua más carbonato

sódico del 10 % del modo descrito antes. Finalmente se disuelve el producto purificado en 25 ml de etanol. La actividad total es de 98,29 mCi y la pureza radioquímica es del 100 % y 98 % según la radio-HPLC y la radio-CCF, respectivamente. La actividad específica es de 17,5 Ci/mol según la espectrometría de masas. La pureza enantiomérica es superior al 99 % según la HPLC (columna: Chiralpak AD 10 μ m 4,6 x 250 mm; fase móvil: etanol al 10 % en n-heptano; caudal: 1 ml/min; UV: 220 nm).

Ejemplo 39

(S)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

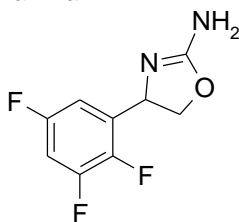


Se separa la (RS)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 8) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido ligeramente amarillo; EM (ISP) = 177,1 ([M+H]⁺)) y la (R)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido ligeramente amarillo; EM (ISP) = 177,1 ([M+H]⁺)).

De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

Ejemplo 40

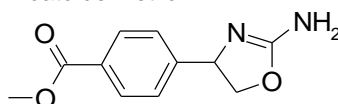
(RS)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la 2,4,5-trifluor-DL-fenilglicina. Sólido blanco. EM (ISP) = 217,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41

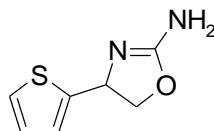
(RS)-4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-benzoato de metilo



A partir del (RS)-4-(amino-metoxicarbonil-metil)-benzoato de metilo. Sólido blanco. EM (ISP) = 221,13 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

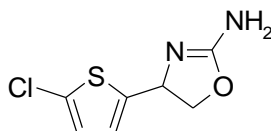
(RS)-4-tiofen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del clorhidrato del DL- α -aminotiofeno-2-acetato de metilo. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 169,1 ([M+H]⁺).

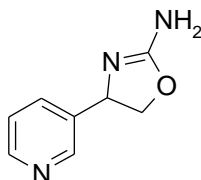
Ejemplo 43

(RS)-(4-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del clorhidrato del (RS)-amino-(5-cloro-tiofen-2-il)-acetato de metilo. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 203,3 ([M+H]⁺).

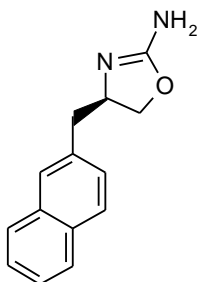
- 5 Ejemplo 44
(RS)-4-piridin-3-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del clorhidrato del ácido (RS)-3-piridil-aminoacético. Sólido ligeramente amarillo.

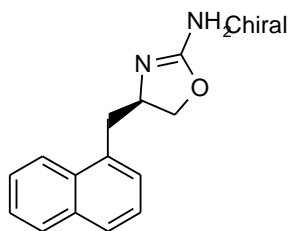
- 10 De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

- Ejemplo 45
(R)-4-naftalen-2-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A partir del ácido (R)-2-amino-3-naftalen-2-il-propiónico. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 227,4 ([M+H]⁺).

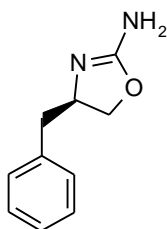
- Ejemplo 46
(R)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20

A partir del ácido (R)-2-amino-3-naftalen-1-il-propiónico. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 227,4 ([M+H]⁺).

- 25 Ejemplo 47
(R)-4-bencil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

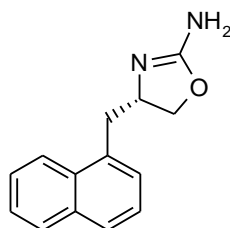


A partir de la D-fenilalanina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 177,1 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 48

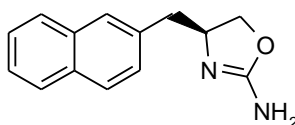
(S)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir del ácido (S)-2-amino-3-naftalen-1-il-propiónico. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 227,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

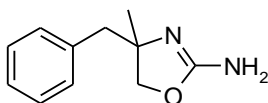
(S)-4-naftalen-2-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 A partir del ácido (S)-2-amino-3-naftalen-2-il-propiónico. Sólido amorfo ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 227,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50

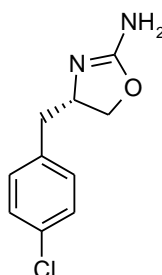
(RS)-4-bencil-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A partir de la α-metil-DL-fenilalanina. Aceite viscoso incoloro.
EM (ISP) = 191,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 51

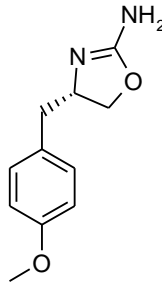
20 (S)-4-(4-cloro-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- A partir de la L-4-clorofenilalanina. Aceite viscoso ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

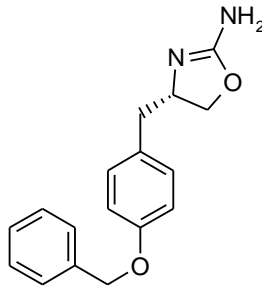
25 Ejemplo 52

(S)-4-(4-metoxi-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



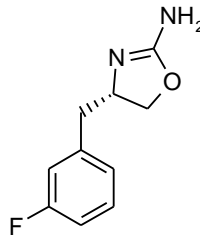
A partir de la L-4-metoxifenilalanina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 207,1 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 53
(S)-4-(4-benciloxi-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



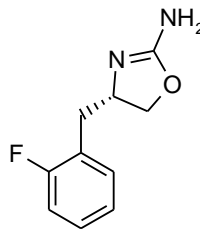
A partir de la L-4-benciloxifenilalanina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 283,3 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 54
(S)-4-(3-fluor-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



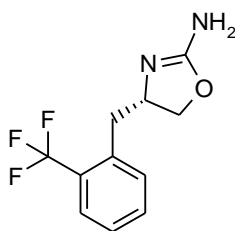
- 15 A partir de la L-3-fluorfenilalanina. Sólido amorfo ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 55
(S)-4-(2-fluor-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 A partir de la L-2-fluorfenilalanina. Sólido amorfo ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

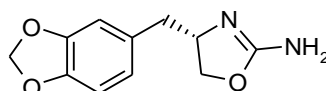
- 25 Ejemplo 56
(S)-4-(2-trifluorometil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la L-2-trifluorometilfenilalanina. Sólido ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 245,1 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 57

(S)-4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

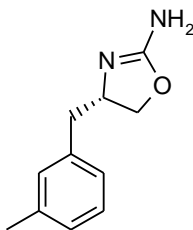


A partir del ácido (S)-2-amino-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propiónico. Sólido amorfo ligeramente amarillo. EM (ISP) = 221,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 58

(S)-4-(3-metil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

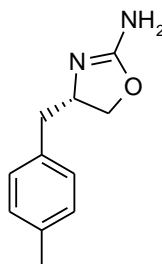


A partir de la L-3-metilfenilalanina. Sólido amorfo amarillo.
EM (ISP) = 191,4 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 59

(S)-4-(4-metil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

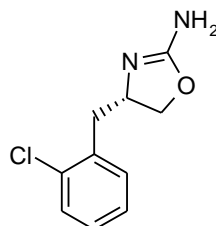


A partir de la L-4-metilfenilalanina. Sólido ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 191,4 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 60

(S)-4-(2-cloro-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

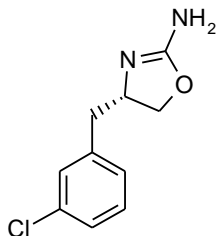


A partir de la L-2-clorofenilalanina. Aceite ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 61

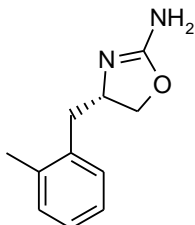
(S)-4-(3-cloro-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir de la L-3-clorofenilalanina. Aceite ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 210,9 ([M+H]⁺).

Ejemplo 62

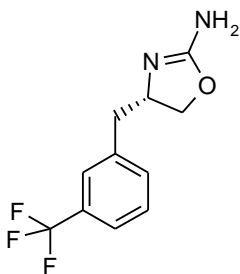
(S)-4-(2-metil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 A partir de la L-2-metilfenilalanina. Aceite amarillo.
EM (ISP) = 191,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63

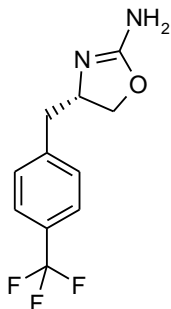
- 15 (S)-4-(3-trifluorometil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la L-3-trifluorometilfenilalanina. Aceite amarillo.
EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

(S)-4-(4-trifluorometil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

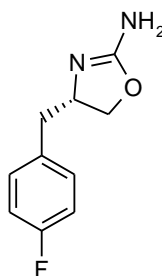


A partir de la L-4-trifluorometilfenilalanina. Aceite amarillo.
EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

- 25

Ejemplo 65

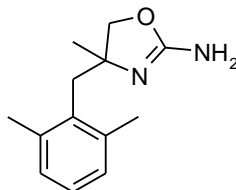
(S)-4-(4-fluor-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la L-4-fluorfenilalanina. Aceite amarillo. EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 66

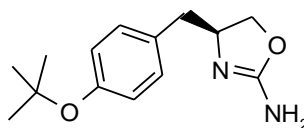
5 (RS)-4-(2,6-dimetil-bencil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-3-(2,6-dimetil-fenil)-2-metil-propiónico. Sólido blanco. EM (ISP) = 219,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 67

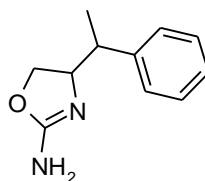
10 (S)-4-(4-tert-butoxi-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la L-4-tert-butoxifenilalanina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 249,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 68

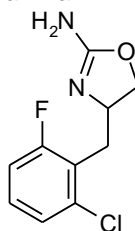
15 4-(1-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 A partir del clorhidrato del ácido 2-amino-3-fenilbutanoico. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 191,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 69

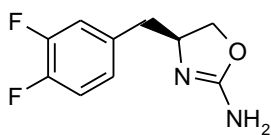
(RS)-4-(2-cloro-6-fluor-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 A partir de la DL-2-cloro-6-fluorfenilalanina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 229,4 ([M+H]⁺).

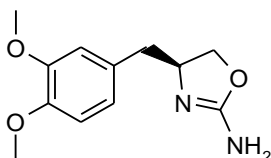
Ejemplo 70

30 (S)-4-(3,4-difluor-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



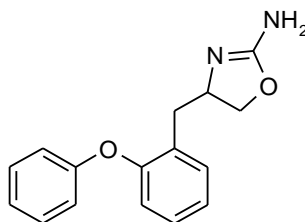
A partir de la L-3,4-difluorofenilalanina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 213,1 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 71
(S)-4-(3,4-dimetoxibencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



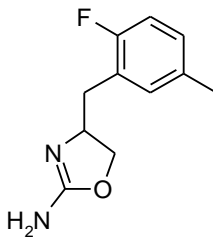
A partir de la L-3,4-dimetoxifenilalanina. Goma ligeramente amarilla.
EM (ISP) = 237,1 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 72
(RS)-4-(2-fenoxibencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



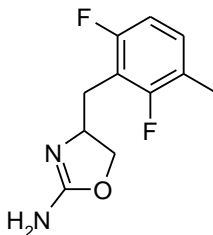
- 15 A partir de la DL-2-fenoxifenilalanina. Aceite incoloro.
EM (ISP) = 269,4 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 73
(RS)-4-(2-fluor-5-metilbencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



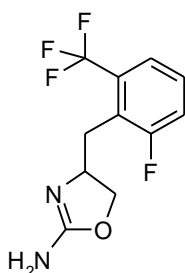
- 20 A partir de la DL-2-fluor-5-metilfenilalanina. Aceite viscoso ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 209,1 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 74
25 (RS)-4-(2,6-difluor-3-metilbencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



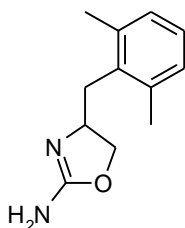
A partir de la DL-2,6-difluor-3-metilfenilalanina. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 227,1 ([M+H]⁺).

- 30 Ejemplo 75
(RS)-4-(2-fluor-6-trifluorometilbencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



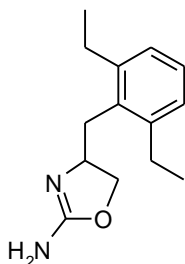
A partir de la DL-2-fluor-6-trifluormetilfenilalanina. Aceite viscoso ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 263,0 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 76
(RS)-4-(2,6-dimetil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la DL-2,6-dimetilfenilalanina. Sólido blanco.
EM (ISP) = 205,1 ([M+H]⁺).

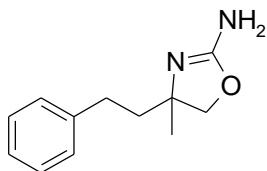
- 10 Ejemplo 77
(RS)-4-(2,6-dietil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A partir de la DL-2,6-dietilfenilalanina. Sólido blanco mate amorfo.
EM (ISP) = 233,3 ([M+H]⁺).

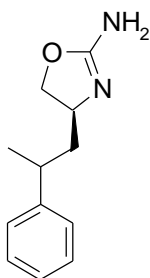
De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

- 20 Ejemplo 78 (no abarcado por el presente invento)
(RS)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del ácido (RS)-2-amino-2-metil-4-fenil-butírico. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 205,1 ([M+H]⁺).

- 25 Ejemplo 79
(S)-4-(2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-fenil-propenil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de argón se enfría a 0°C una solución de 1-feniletil-fosfonato de dietilo (2,35 ml) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) y se trata por goteo con una solución de n-butil-litio (5,9 ml; 1,6 M en hexano). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 5 min, después se trata por goteo con una solución del (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,5 g) en 1,2-dimetoxietano (15 ml). Se calienta la solución a t.amb., después se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla a t.amb., se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se aísla el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-fenil-propenil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (720 mg) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 318,3 ([M+H]⁺).

b) (S)-2-amino-4-fenil-pentan-1-ol

Se trata una solución del (S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-fenil-propenil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (700 mg) en EtOH (30 ml) y CHCl₃ (15 ml) con Pd al 10 % sobre C (200 mg) y se hidrogena en un balón durante una noche. Se separa el catalizador por filtración, se lava con EtOH y se concentra. Se disuelve el residuo en EtOH (10 ml) y se trata con HCl 2N (15 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 90 min y se concentra. Se recoge el residuo en NaOH 1N y se extrae con CH₂Cl₂/MeOH 4:1. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el (S)-2-amino-4-fenil-pentan-1-ol (342 mg) en forma de sólido ceroso blanco mate.

EM (ISP) = 180,3 ([M+H]⁺).

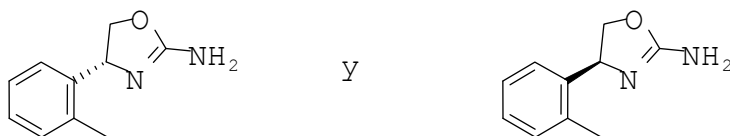
c) (S)-4-(2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (S)-2-amino-4-fenil-pentan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-(2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ceroso blanco mate.

EM (ISP) = 205,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 80 (no abarcado por el presente invento)

(S)-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

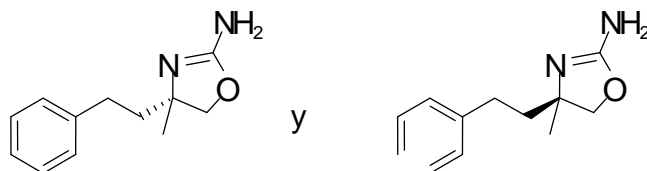


Se separa la (RS)-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85),

obteniéndose la (S)-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 191,3 ([M+H]⁺)) y la (R)-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 191,3 ([M+H]⁺)).

Ejemplo 81 (no abarcado por el presente invento)

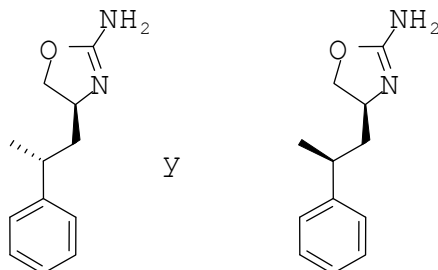
(S)-4-metil-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-metil-4-fenetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



Se separa la (RS)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 75) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 205,3 ([M+H]⁺)) y la (R)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 205,1 ([M+H]⁺)).

Ejemplo 82

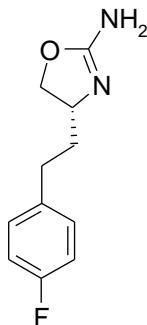
(S)-4-((R)-2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (S)-4-((S)-2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



Se separa la (S)-4-(2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 79.c) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (S)-4-((R)-2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 205,1 ([M+H]⁺)) y la (R)-4-((S)-2-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 205,3 ([M+H]⁺)).

Ejemplo 83

(R)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada y enfriada (0°C) del (R)-4-hidroxi-metil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,36 g; CAS 108149-65-1), 2-mercaptobenzotiazol (1,48 g) y trifetilfosfina (2,32 g) en THF (80 ml) se le añade en atmósfera de argón el azodicarboxilato de dietilo (4,1 ml; solución al 40% en tolueno). Se agita la mezcla (que pronto se convierte en una suspensión amarilla, que se calienta lentamente a t.amb.) durante 18 h (una noche), después se diluye con EtOAc y se lava con una solución acuosa sat. de Na₂CO₃. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 85:15), obteniéndose el (S)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,0 g) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo.

b) (S)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (S)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,0 g) en diclorometano (80 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de argón el ácido 3-cloroperbenzoico (2,29 g) en una porción. Se agita la mezcla (que se calienta lentamente a t.amb.) durante una noche. Se lava la mezcla con una solución acuosa de bisulfito sódico al 10 % (80 ml), una solución acuosa sat. de Na₂CO₃ y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se aísla el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 3:2), obteniéndose el (S)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,64 g) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 413,3 ([M+H]⁺).

c) ((R)-4-[(E)-2-(4-fluor-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada y enfriada (-78°C) del (S)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,484 mg) en THF (12 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón una solución de LiHMDS 1 M en THF (1,1 ml). Se calienta la mezcla a -40°C y se continúa la agitación a esta temperatura durante 30 min. Se enfría de nuevo la mezcla a -78°C y con una jeringuilla se le añade lentamente una solución de 4-fluorbenzaldehído (0,112 g) en THF (3 ml). Se continúa la agitación a -78°C durante 2 h y se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a 0°C. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa sat. de NH₄Cl (15 ml) y H₂O (15

ml) y se extrae la mezcla con EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: ciclohexano \rightarrow ciclohexano/EtOAc 85:15), obteniéndose el (R)-4-[(E)-2-(4-fluor-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,201 g) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 322,4 ($[M+H]^+$).

d) (R)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (R)-4-[(E)-2-(4-fluor-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,205 g) en etanol (5 ml) se le añade a t.amb. y en atmósfera de argón el Pd al 10 % sobre C (20 mg). Se agita la mezcla a t.amb. en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el (R)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,195 g) en forma de aceite viscoso de color ligeramente amarillo. EM (ISP) = 324,5 ($[M+H]^+$).

e) (R)-2-amino-4-(4-fluor-fenil)-butan-1-ol

A una solución agitada del (R)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (190 mg) en dioxano (3,5 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón una solución 4 M de HCl en dioxano (1,47 ml). Se agita la mezcla durante 16 h. Se concentra la mezcla. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1), obteniéndose el (R)-2-amino-4-(4-fluor-fenil)-butan-1-ol (78 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 184,1 ($[M+H]^+$).

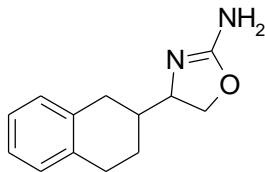
f) (R)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (R)-2-amino-4-(4-fluor-fenil)-butan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (R)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP) = 209,3 ($[M+H]^+$).

De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtiene:

Ejemplo 84

(RS)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

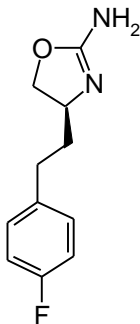


A partir del ácido (RS)-amino-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-acético. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 217,3 ($[M+H]^+$).

De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroxi-metil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el correspondiente benzaldehído se obtienen:

Ejemplo 85

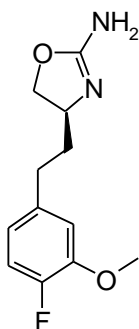
(S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 4-fluorobenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 209,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 86

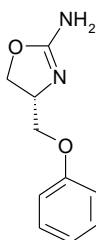
(S)-4-[2-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 4-fluor-3-metoxibenzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 239,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 87

5 (R)-4-fenoximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (R)-2,2-dimetil-4-fenoximetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

10 A una solución agitada de (R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo (400 mg; CAS 108149-63-9) en THF (20 ml) se le añaden el fenol (197 mg), trifenilfosfina (573 mg) y el azodicarboxilato de di-tert-butilo (488 mg). Se agita la solución amarilla resultante a 70°C durante 18 h (una noche), después se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 → 70:30), obteniéndose el (R)-2,2-dimetil-4-fenoximetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (336 mg, 63%) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 308,3 ([M+H]⁺).

15 b) (S)-2-amino-3-fenoxi-propan-1-ol

A una solución agitada del (R)-2,2-dimetil-4-fenoximetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (300 mg) en dioxano (5 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón una solución 4 M de HCl en dioxano (2,44 ml). Se agita la mezcla durante 16 h. Se concentra la mezcla. Se suspende de nuevo el residuo en una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/ MeOH 9:1), obteniéndose el (S)-2-amino-3-fenoxi-propan-1-ol (108 mg, 66%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 168,3 ([M+H]⁺).

25 c) (R)-4-fenoximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

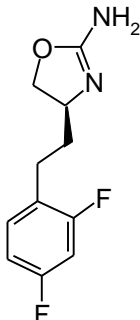
De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (S)-2-amino-3-fenoxi-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (R)-4-fenoximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma incolora. EM (ISP) = 193,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

30

Ejemplo 88

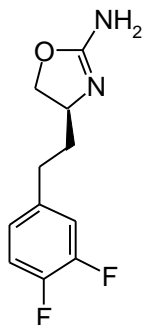
((S)-4-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2,4-difluor-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 227,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 89

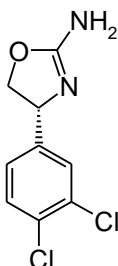
(S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir del 3,4-difluor-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 227,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 90

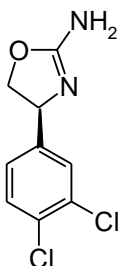
(R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 Se separa la (RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 14) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (R)-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 91

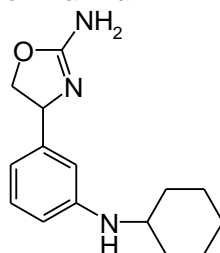
- 15 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 Se separa la (RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 14) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 92

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



- 25 a) (RS)-tert-butoxicarbonilamino-(3-ciclohexilamino-fenil)-acetato de metilo
En atmósfera de argón se trata una solución del (3-amino-fenil)-tert-butoxicarbonilamino-acetato de metilo (165 mg, CAS 180081-34-9) en MeOH (5 ml) con ciclohexanona (0,07 ml), cloruro de cinc (321 mg) y NaBH₃CN (111 mg) y se

agita a 40°C durante una noche. Se elimina el MeOH por destilación. Se recoge el residuo en EtOAc y H₂O. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 14:1), obteniéndose el (RS)-tert-butoxicarbonilamino-(3-ciclohexilamino-fenil)-acetato de metilo (200 mg, 94%) en forma de aceite viscoso incoloro.
EM (ISP) = 363,4 ([M+H]⁺).

b) (RS)-amino-(3-ciclohexilamino-fenil)-acetato de metilo

Se trata una solución del (RS)-tert-butoxicarbonilamino-(3-ciclohexilamino-fenil)-acetato de metilo (200 mg) en dioxano (5 ml) con HCl 4M en dioxano (2,76 ml) y se agita a t.amb. durante una noche, después se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el (RS)-amino-(3-ciclohexilamino-fenil)-acetato de metilo (126 mg, 87%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 263,0 ([M+H]⁺).

c) (RS)-2-amino-2-(3-ciclohexilamino-fenil)-etanol

Se trata una solución de (RS)-amino-(3-ciclohexilamino-fenil)-acetato de metilo (120 mg) en THF (1 ml) en atmósfera de argón con cloruro de litio (78 mg), borhidruro sódico (68 mg) y EtOH (1,8 ml) y se agita a t.amb. durante una noche. Se filtra la mezcla. Se lava el residuo con EtOH. Se concentra el líquido filtrado. Se recoge el residuo en CH₂Cl₂. Se separan los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado. Se aísla el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose (RS)-2-amino-2-(3-ciclohexilamino-fenil)-etanol (87 mg, 65%) en forma de aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 235,3 ([M+H]⁺).

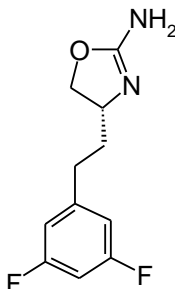
d) (RS)-4-(3-ciclohexilamino-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1.b se convierte el (RS)-2-amino-2-(3-ciclohexilamino-fenil)-etanol en el compuesto epigrafiado. Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 235,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 93

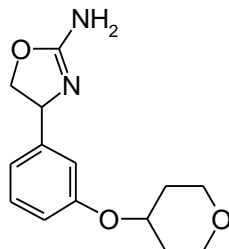
(R)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al ejemplo 83 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y 3,5-difluorbenzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 227,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 94

(RS)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-(tert-butoxicarbonilamino-[3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-acetato de metilo

En atmósfera de argón se trata una solución del (RS)-tert-butoxicarbonilamino-(3-hidroxi-fenil)-acetato de metilo (CAS 526217-60-7) en THF (10 ml) con tetrahidro-piran-4-ol (0,24 ml), trifenilfosfina (649 mg) y azodicarboxilato de di-tert-butilo (570 mg) y se agita a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose el (RS)-tert-butoxicarbonilamino-[3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-acetato de metilo (884 mg, 82%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 366,3 ([M+H]⁺).

b) (RS)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

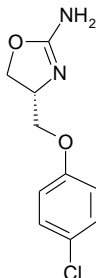
De modo similar a los ejemplos 92.b, 1.a y 92.d se convierte el (RS)-tert-butoxicarbonilamino-[3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-acetato de metilo en el compuesto epigrafiado. Sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 263,0 ([M+H]⁺).

5 De modo similar al ejemplo 87 se obtienen:

Ejemplo 95

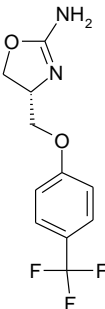
(R)-4-(4-cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 A partir del (R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-clorofenol. Sólido blanco.
EM (ISP) = 229,2 ([Cl³⁷]M+H)⁺, 227,2 ([Cl³⁵]M+H)⁺.

Ejemplo 96

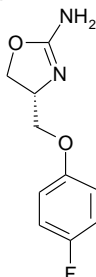
(R)-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 A partir del (R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-(trifluorometil)-fenol. Sólido blanco.
EM (ISP) = 261,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 97

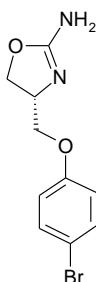
(R)-4-(4-fluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluorfenol. Sólido blanco.
EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 98

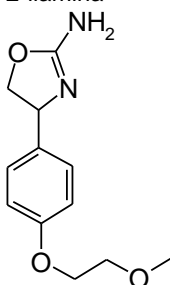
(R)-4-(4-bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-bromofenol. Sólido blanco.
EM (ISP) = 273,0 ($\{Br^{81}\}M+H\}^+$), 271,0 ($\{Br^{79}\}M+H\}^+$).

5 Ejemplo 99

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



a) (RS)-tert-butoxicarbonilamino-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acetato de metilo

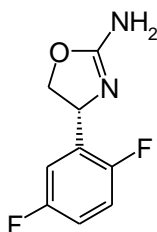
10 En atmósfera de argón se trata una solución del (RS)-tert-butoxicarbonilamino-(4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo (500 mg, CAS 143323-49-3) en DMF (4 ml) con éter de metilo y 2-bromoetilo (0,34 ml), carbonato de cesio (695 mg) e yoduro de tetrabutilamonio (66 mg) y se agita a t.amb. durante una noche. Se interrumpe la reacción con H₂O y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 4:1), obteniéndose el (RS)-tert-butoxicarbonilamino-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acetato de metilo
15 (434 mg, 72%) en forma de aceite viscoso incoloro.
EM (ISP) = 340,4 ($[M+H]^+$).

b) (RS)-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20 De modo similar a los ejemplos 92.b, 1.a y 92.d se convierte el (RS)-tert-butoxicarbonilamino-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acetato de metilo en el compuesto epigrafiado. Sólido blanco.
EM (ISP) = 237,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 100

(R)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

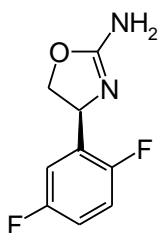


25 Se separa la (RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 16) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (R)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 199,1 ($[M+H]^+$).

30

Ejemplo 101

(S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

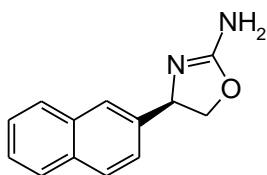


Se separa la (RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 16) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido ligeramente amarillo.

5 EM (ISP) = 199,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 102

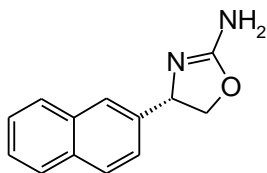
(R)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se separa la (RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 33) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (R)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 213,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 103

15 (S)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

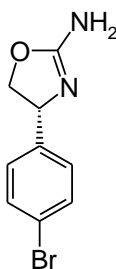


Se separa la (RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 33) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (S)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 213,3 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 104

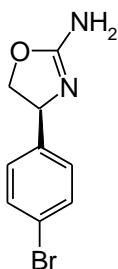
(R)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 Se separa la (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 20) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (R)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 241,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 105

(S)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

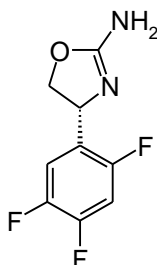


Se separa la (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 20) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (S)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

5 EM (ISP) = 241,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 106

(R)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 a) (RS)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2,4,5-trifluor-DL-fenilglicina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 217,1 ([M+H]⁺).

15 b) ((R)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

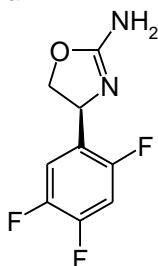
Se separa la (RS)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 20) por HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 10:90), obteniéndose la (R)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.

EM (ISP) = 217,1 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 107

(S)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

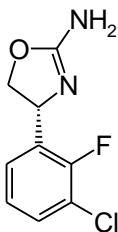


25 Se separa la (RS)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 106) por HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.

EM (ISP) = 217,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 108

30 (R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

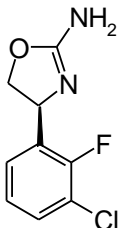


Se separa la (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 18) por HPLC quirral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 1:9), obteniéndose la (R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

5 EM (ISP) = 215,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 109

(S)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 18) por HPLC quirral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 1:9), obteniéndose la (S)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

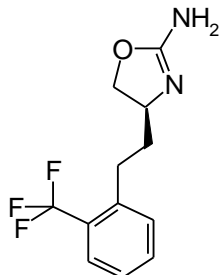
EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

15

Ejemplo 110

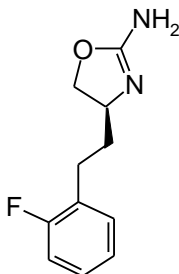
(S)-4-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 A partir del 2-trifluorometilbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 259,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 111

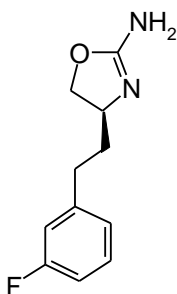
(S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 A partir del 2-fluorbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 209,3 ([M+H]⁺).

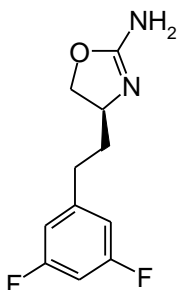
Ejemplo 112

(S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



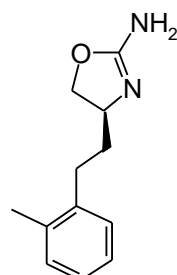
A partir del 3-fluorbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 209,1 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 113
(S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



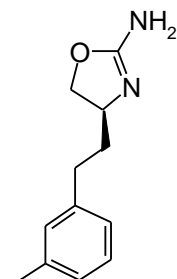
A partir del 3,5-difluorbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 227,1 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 114
(S)-4-(2-o-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



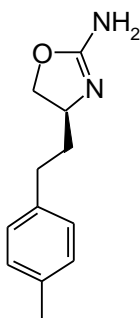
- 10 A partir del o-tolilaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 205,3 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 115
(S)-4-(2-m-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A partir del m-tolilaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 205,3 ([M+H]⁺).

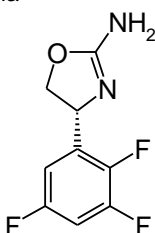
- Ejemplo 116
(S)-4-(2-p-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del p-tolilaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 205,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 117

5 (R)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

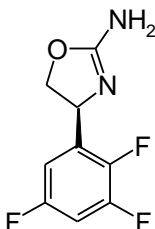


Se separa la (RS)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 40) por HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 10:90), obteniéndose (R)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

10 EM (ISP) = 217,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 118

(S)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



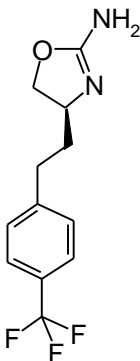
15 Se separa la (RS)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 40) por HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 217,4 ([M+H]⁺).

20 De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

Ejemplo 119

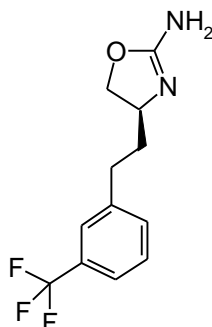
(S)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 A partir del 4-trifluorometilbenzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 259,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 120

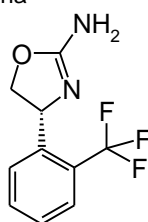
(S)-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 3-trifluorometilbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 259,1 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 121

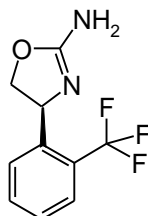
(R)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se separa la (RS)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 40) por HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 5:95), obteniéndose la (R)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 231,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 122

(S)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

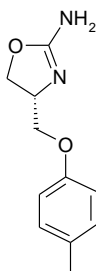


15 Se separa la (RS)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 40) por HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 5:95), obteniéndose la (S)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 231,4 ([M+H]⁺).

20 De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

Ejemplo 123

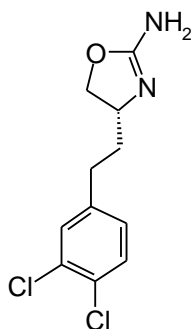
(R)-4-p-toliloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 A partir del (R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-metilfenol. Sólido blanco.
EM (ISP) = 207,1 ([M+H]⁺).
De modo similar al ejemplo 83, a partir del benzaldehído correspondiente se obtiene:

Ejemplo 124

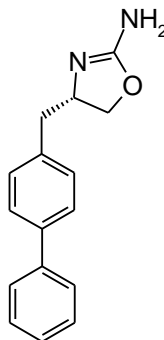
(R)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir del 3,4-diclorobenzaldehído. Goma incolora. EM (ISP) = 259,0 ($[M+H]^+$).
De modo similar al ejemplo 1 y partiendo del correspondiente aminoácido se obtienen:

Ejemplo 125

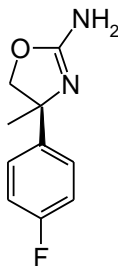
(S)-4-bifenil-4-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 A partir del ácido (S)-2-amino-3-fenil-propiónico. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 253,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 126

(S)-4-(4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

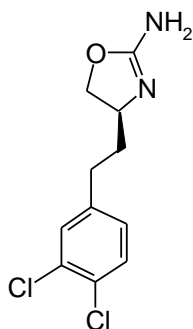


- 15 a) ((RS)-4-(4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-(4-fluorfenil)alanina. Sólido blanco.
EM (ISP) = 195,3 ($[M+H]^+$).
- 20 b) (S)-4-(4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
Se separa la (RS)-4-(4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 2:8), obteniéndose la (S)-4-(4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 195,3 ($[M+H]^+$).

- 25 De modo similar al ejemplo 83 y partiendo del (S)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y el benzaldehído correspondiente se obtiene:

Ejemplo 127

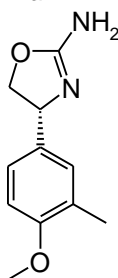
(S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 3,4-diclorobenzaldehído. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 259,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 128

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

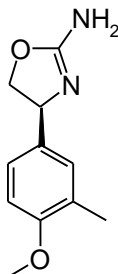


Se separa la (RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 35) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (R)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

- 10 EM (ISP) = 206,9 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 129

- (S)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

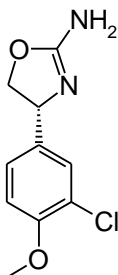


- 15 Se separa la (RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 35) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (S)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 207,1 ($[M+H]^+$).

20 Ejemplo 130

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

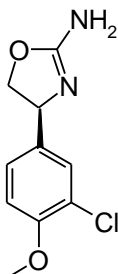


- 25 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 36) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (R)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 227,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 131

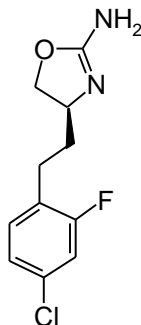
(S)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 36) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose la (S)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 227,1 ([M+H]⁺).
- 10 De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroxi-metil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

Ejemplo 132

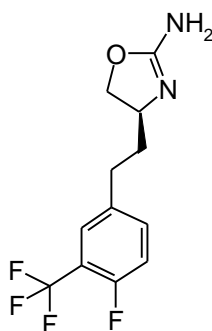
(S)-4-[2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A partir del 4-cloro-2-fluorbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 243,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 133

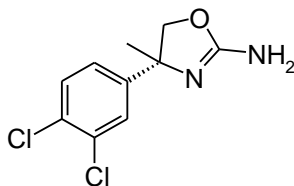
(S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 A partir del 4-fluor-3-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 277,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 134

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



- 25 a) clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico
Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de 5-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (3,0 g; CAS 52715-57-8) en NaOH 3N (30 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°, después se ajusta a pH

1 mediante adición por goteo de HCl concentrado. Se filtra la suspensión blanca resultante. Se lava el sólido con H₂O abundante, se seca con vacío, se suspende de nuevo en EtOH (25 ml), se recoge por filtración, se lava con EtOH y éter de dietilo y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (1,35 g, 27%) en forma de sólido blanco mate.

5 EM (ISP) = 266,9 ([M+Na]⁺)

b) (RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1 se convierte el clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico en el compuesto epigrafiado. Sólido blanco mate.

10 EM (ISP) = 244,9 ([M+H]⁺).

c) (R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

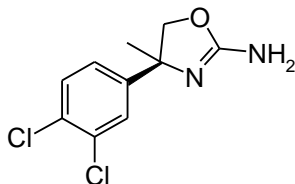
Se separa la ((RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-).

15 Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 135

(S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

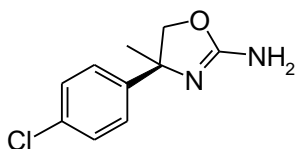


20 Se separa la ((RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

25 EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 136

(S)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



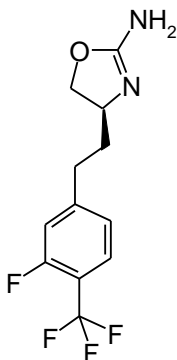
30 De modo similar al ejemplo 126 se convierte el ácido (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-propiónico en la (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina que se separa a continuación por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

35 De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroxi-metil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

Ejemplo 137

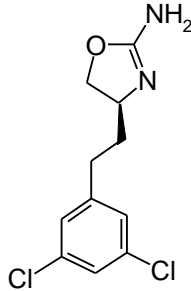
(S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



40 A partir del 3-fluor-4-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 277,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 138

(S)-4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

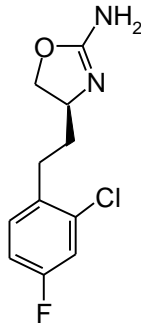


A partir del 3,5-dicloro-benzaldehído. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 259,0 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 139

(S)-4-[2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

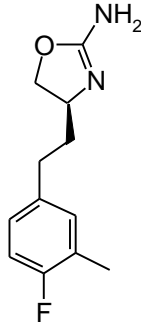


A partir del 2-cloro-4-fluor-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 243,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 140

(S)-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

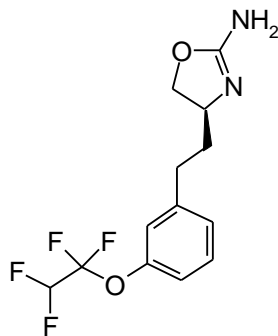


A partir del 4-fluor-3-metil-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 223,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 141

(S)-4-[2-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

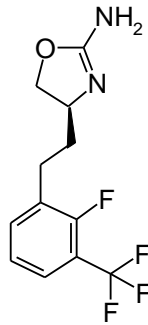


A partir del 3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-benzaldehído. Aceite incoloro. EM (ISP) = 307,0 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 142

(S)-4-[2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

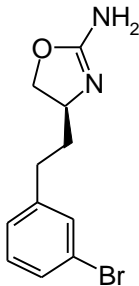


5

A partir del 2-fluor-3-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 277,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 143

(S)-4-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

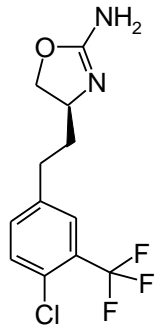


10

A partir del 3-bromo-benzaldehído. Sólido ceroso blanco mate. EM (ISP) = 269,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 144

(S)-4-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

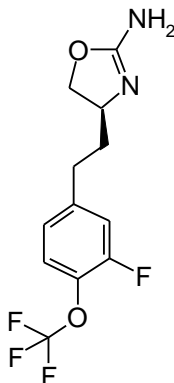


15

A partir del 4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 293,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 145

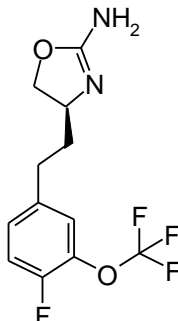
(S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 3-fluor-4-trifluorometoxi-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 293,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 146

(S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

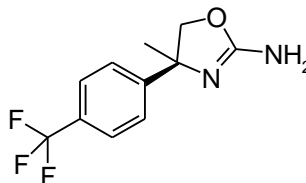


5

A partir del 4-fluor-3-trifluorometoxi-benzaldehído. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 293,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 147

(S)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10

a) (RS)-(5-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona

En atmósfera de argón se trata una solución de 2-(trifluorometil)acetofenona (4,0 g) en EtOH/H₂O 1:1 (60 ml) con carbonato amónico (10,21 g) y NaCN (1,25 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 60° C y se agita durante 3 horas. Se enfría a 0° C y se ajusta la solución a pH ácido añadiendo por goteo HCl 3N (aprox. 80 ml). Después se hace burbujear N₂ a través de la solución durante 90 minutos para eliminar el HCN restante.

15

Se eliminan por destilación el EtOH y una parte del agua. Se extrae la solución acuosa restante con EtOAc. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 3:7), obteniéndose la 5-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (3,14 g, 57%) en forma de sólido blanco mate.

20

EM (ISP) = 276,3 ($[M+H]^+$).

b) ácido (RS)-2-amino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

De modo similar al ejemplo 134.a se convierte la 5-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona en el ácido (RS)-2-amino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico.

25

EM (ISP) = 234,1 ($[M+H]^+$).

c) (RS)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1 se convierte el ácido (RS)-2-amino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico en el compuesto epigrafiado. Sólido blanco mate.

30

EM (ISP) = 245,3 ($[M+H]^+$).

c) (S)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (S)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido ligeramente amarillo.

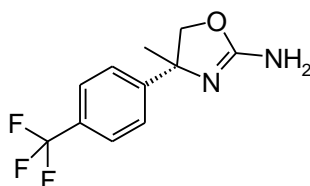
35

EM (ISP) = 245,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 148

(R)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40



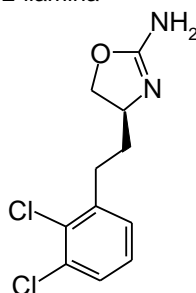
Se separa la (RS)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 147) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (R)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

5 EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroxi-metil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

10 Ejemplo 149

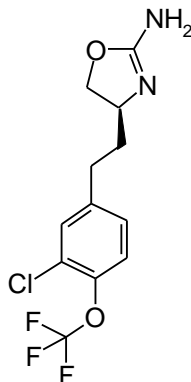
(S)-4-[2-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2,3-dicloro-benzaldehído. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 259,0 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 150

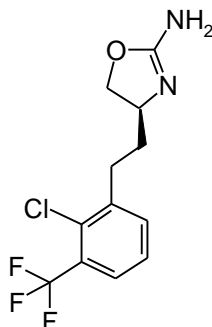
(S)-4-[2-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 3-cloro-4-trifluorometoxi-benzaldehído. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 309,3 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 151

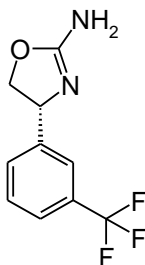
(S)-4-[2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 293,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 152

(R)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-(3-trifluorometil-fenil)-DL-glicina. Sólido blanco mate.

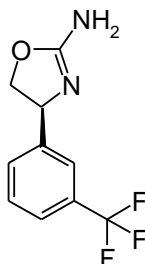
EM (ISP) = 231,3 ([M+H]⁺).

10 b) (R)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (R)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 231,4 ([M+H]⁺).15 Ejemplo 153

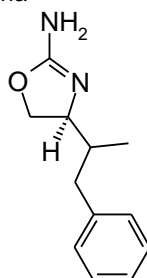
(S)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



Se separa la ((RS)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/ heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

20 EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).Ejemplo 154

(S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 a) (R)-4-(1-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de argón se enfría a 0°C una solución del (R)-4-acetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,80 g, CAS 167102-63-8) en THF (40 ml) y se trata por goteo con una solución de cloruro de bencilmagnesio (1M en éter de dietilo, 34,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, después se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 3:1), obteniéndose el (R)-4-(1-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (3,45 g, 89%) en forma de sólido ceroso blanco mate.EM (ISP) = 336,4 ([M+H]⁺).35 b) (S)-2-amino-3-metil-4-fenil-butan-1-ol
En atmósfera de argón se enfría a -78°C una solución agitada del (R)-4-(1-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,50 g) en THF (25 ml) y se trata por goteo con la bis-(trimetilsilil)amida de

litio 1M en THF (1,79 ml). Se deja calentar la solución a t.amb., después se le añade el clorotioformiato de fenilo (0,3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h, se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO_4 y concentra, obteniéndose el (R)-2,2-dimetil-4-(1-metil-1-fenoxitiocarbonilo-2-fenil-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en bruto, en forma de aceite amarillo pálido, que se emplea en el siguiente paso de reacción sin más purificación.

En atmósfera de argón se trata una solución del (R)-2,2-dimetil-4-(1-metil-1-fenoxitiocarbonilo-2-fenil-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en bruto (700 mg) en tolueno (5 ml) con 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (122 mg) e hidruro de tri-N-butil-estaño (0,79 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 30 min, después se enfría a t.amb. y se purifica directamente por cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente: ciclohexano \rightarrow ciclohexano/EtOAc 10:1), obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-(1-metil-2-fenil-vinil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (279 mg, 59%) en forma de sólido ceroso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 318,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Se agita a t.amb. durante una noche una solución del (S)-2,2-dimetil-4-(1-metil-2-fenil-vinil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (250 mg) en HCl 4M en dioxano (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), obteniéndose el (S)-2-amino-3-metil-4-fenil-but-3-en-1-ol (122 mg, 87%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 177,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Se hidrogena a presión normal (balón) una solución del (S)-2-amino-3-metil-4-fenil-but-3-en-1-ol (115 mg) en EtOH (5 ml) durante una noche en presencia de Pd al 10 % sobre C (10 mg). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), obteniéndose el (S)-2-amino-3-metil-4-fenil-butan-1-ol (57 mg, 49%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 180,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

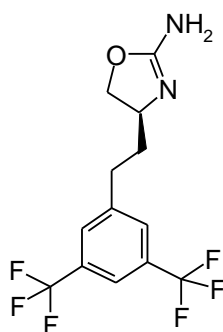
c) (S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (S)-2-amino-3-metil-4-fenil-butan-1-ol con el bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate amorfo. EM (ISP) = 205,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

De modo similar al ejemplo 83, a partir del (S)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el benzaldehído correspondiente se obtienen:

Ejemplo 155

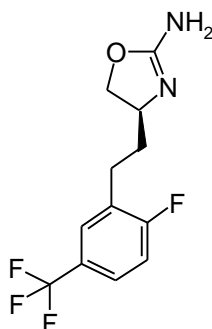
(S)-4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 327,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 156

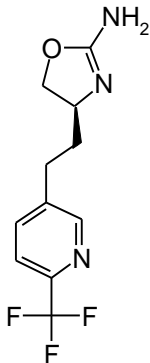
(S)-4-[2-(2-fluor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2-fluor-5-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 277,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 157

(S)-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

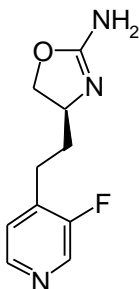


5

A partir del 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído. Goma incolora. EM (ISP) = 260,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 158

(S)-4-[2-(3-fluor-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

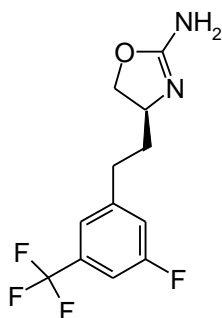


10

A partir del 3-fluor-isonicotinaldehído. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 210,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 159

(S)-4-[2-(3-fluor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

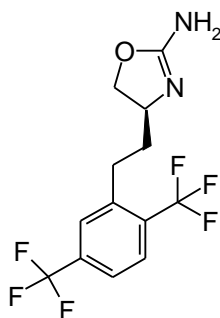


15

A partir del 3-fluor-5-trifluorometil-benzaldehído. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 277,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 160

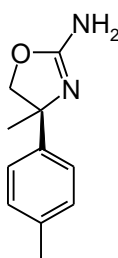
(S)-4-[2-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2,5-bis-trifluormetil-benzaldehído. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 327,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 161

- 5 (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- a) (RS)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la DL-2-(4-metilfenil)alanina. Sólido blanco.

- 10 EM (ISP) = 191,3 ([M+H]⁺).

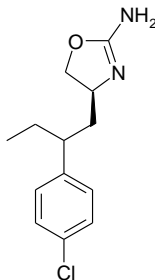
- b) (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

- 15 EM (ISP) = 191,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 162

- (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 a) (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada y enfriada (0°C) del (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (4,30 g; CAS 95715-87-0) y trifenilfosfina (9,15 g) en diclorometano (100 ml) se le añade en porciones el tetrabromuro de carbono (6,94 g). Se agita la mezcla a 0°C durante 20 min y después a t.amb. durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío a aprox. 20 ml, se diluye con hexano (100 ml) y se concentra con vacío hasta un volumen mitad. Se agita el residuo a 0°C durante 15 min, se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (6,18 g, 92%) en forma de aceite incoloro. EM (E) = 330,9 ([{Br⁸¹}M-C₄H₈]⁺), 328,9 ([{Br⁸¹Br⁷⁹}M-C₄H₈]⁺), 326,9 ([{Br⁷⁹}M-C₄H₈]⁺).

- 25

- b) (S)-4-[(Z)-2-bromo-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (3,6 g) en dioxano (48 ml) se le añade el ácido 4-clorofenilborónico (1,75 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (290 mg), tris(2-furil)fosfina (326 mg) y una solución acuosa de carbonato sódico acuoso (18,7 ml, solución 1 M). Se agita la mezcla a 50°C durante 90 min. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-

- 35

oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,77 g, 45%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 420,0 ($\{Cl^{37}Br^{81}\}M+H\}^+$), 418,0 ($\{Cl^{37}Br^{79}, Cl^{35}Br^{81}\}M+H\}^+$), 416,0 ($\{Cl^{35}Br^{79}\}M+H\}^+$).

c) (S)-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-but-1-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

5 A una solución agitada del (S)-4-[(Z)-2-bromo-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,04 g) en THF (8 ml) se le añade bis(tri-tert-butilfosfina)dipaladio (0) (64 mg) y dietil-cinc (4,99 ml, solución 1,1 M en tolueno). Se agita la mezcla a t.amb. durante 90 min, después se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de salmuera, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-but-1-enil]-
10 2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (824 mg, 90%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 368,5 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 366,5 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

d) (E)-(S)-2-amino-4-(4-cloro-fenil)-hex-3-en-1-ol

15 A una solución agitada del (S)-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-but-1-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (820 mg) en dioxano (8 ml) se le añade a t.amb. una solución 4 M de HCl en dioxano (11,2 ml). Se agita la mezcla a 35°C durante 3,5 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se basifica por adición de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución saturada de salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-(S)-2-amino-4-(4-cloro-fenil)-hex-3-en-1-ol (524 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. EM (ISP) = 228,2 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 226,2 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

e) (S)-2-amino-4-(4-cloro-fenil)-hexan-1-ol

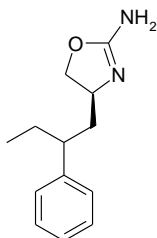
20 A una solución agitada de (E)-(S)-2-amino-4-(4-cloro-fenil)-hex-3-en-1-ol (0,52 g) en etanol (30 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón Pd al 5 % sobre C (180 mg). Se agita la mezcla a t.amb. en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-2-amino-4-(4-cloro-fenil)-hexan-1-ol (principalmente un epímero) (0,157 g, 30%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 230,3 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 228,2 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

f) (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30 De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (S)-2-amino-4-(4-cloro-fenil)-hexan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (principalmente un epímero). Aceite incoloro. EM (ISP) = 255,2 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 253,2 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

Ejemplo 163

35 (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-4-[(Z)-2-bromo-2-fenil-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

40 De modo similar al ejemplo 162b se hace reaccionar el (S)-4-[(Z)-2-dibromo-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con el ácido fenilborónico, obteniéndose el (S)-4-[(Z)-2-bromo-2-fenil-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido cristalino ligeramente amarillo.

b) (S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-fenil-but-1-enil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

45 De modo similar al ejemplo 162c se hace reaccionar el (S)-4-[(Z)-2-bromo-2-fenil-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con dietil-cinc, obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-fenil-but-1-enil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Aceite incoloro. EM (ISP) = 332,3 ($\{M+H\}^+$).

c) (E)-(S)-2-amino-4-fenil-hex-3-en-1-ol

50 De modo similar al ejemplo 162d se hace reaccionar el (S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-fenil-but-1-enil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con cloruro de hidrógeno, obteniéndose el (E)-(S)-2-amino-4-fenil-hex-3-en-1-ol. Sólido cristalino amarillo.

d) (S)-2-amino-4-fenil-hexan-1-ol

55 A una solución agitada de (E)-(S)-2-amino-4-fenil-hex-3-en-1-ol (1,0 g) en metanol (50 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón Pd al 10 % sobre C (278 mg). Se agita la mezcla a t.amb. en atmósfera de hidrógeno durante 30 min. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: diclorometano/metanol), obteniéndose el (S)-2-amino-4-fenil-hexan-1-ol (principalmente un epímero) (0,81 g, 80%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 194,4 ($\{M+H\}^+$).

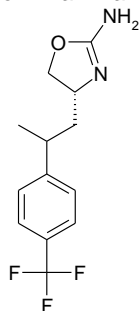
e) (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (S)-2-amino-4-fenil-hexan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (principalmente un epímero). Sólido cristalino blanco. EM (ISP) = 219,4 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 163 se obtienen:

Ejemplo 164

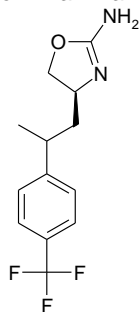
(R)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (R)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 165

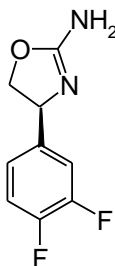
(S)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 166

(S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la DL-3,4-difluorfenilglicina. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 199,3 ([M+H]⁺).

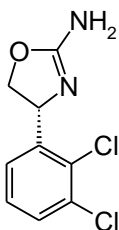
b) (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 199,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 167

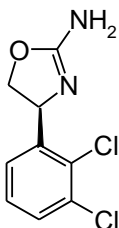
(R)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 a) (RS)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido DL-amino-(2,3-dicloro-fenil)-acético. Sólido ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).
- 10 b) (R)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
Se separa la (RS)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (R)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.
EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 168

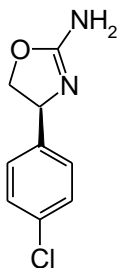
- 15 (S)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 Se separa la (RS)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (S)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.
EM (ISP) = 231,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 169

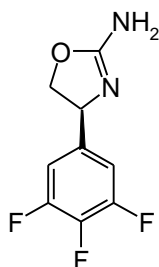
(S)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al ejemplo 1, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (S)-4-clorofenilo glicina. Sólido ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 197,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 170

(S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3,4,5-trifluor-DL-fenilglicina. Sólido ligeramente amarillo.

5 EM (ISP) = 217,4 ([M+H]⁺).

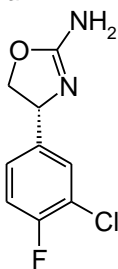
b) (S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Aceite viscoso incoloro.

10 EM (ISP) = 217,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 171

(R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15

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

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-cloro-4-fluor-DL-fenilglicina. Sólido ceroso ligeramente amarillo.

20 EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

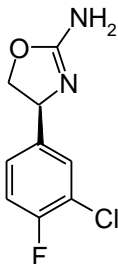
b) (R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.

25 EM (ISP) = 215,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 172

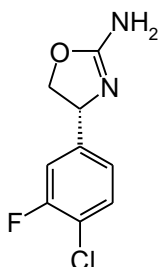
(R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.
EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 173

(R)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-cloro-3-fluor-DL-fenilglicina. Sólido ceroso amarillo.

5 EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

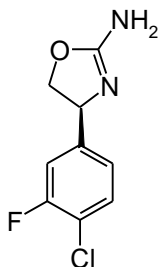
b) (R)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (R)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

10 EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 174

(S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

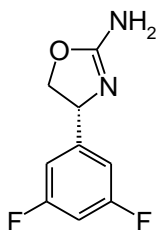


15 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 215,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 175

(R)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3,5-difluor-DL-fenilglicina. Sólido amarillo.

25 EM (ISP) = 199,1 ([M+H]⁺).

b) (R)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

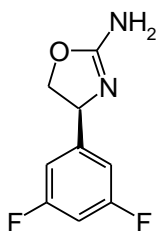
Se separa la (RS)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (R)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido ligeramente amarillo.

30 EM (ISP) = 199,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 176

(S)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

35

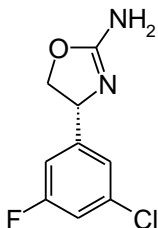


Se separa la (RS)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.
EM (ISP) = 199,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 177

(R)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



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

10 De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-cloro-5-fluor-DL-fenilglicina. Sólido ceroso amarillo.

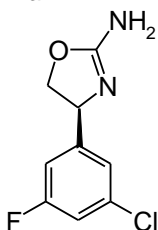
EM (ISP) = 215,3 ([M+H]⁺).

b) (R)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (R)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 215,3 ([M+H]⁺).20 Ejemplo 178

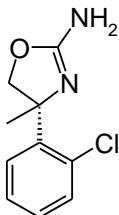
(S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:85), obteniéndose la (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP) = 215,1 ([M+H]⁺).Ejemplo 179

(R)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30 De modo similar al ejemplo 147 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2'-cloro-acetofenona. Sólido blanco.

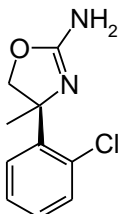
EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

35

b) (R)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (R)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco. EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

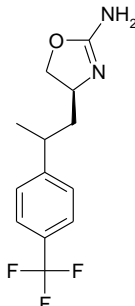
- 5 Ejemplo 180
(S)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 Se separa la (RS)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (S)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco. EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 165, excepto que se invierten los pasos de la hidrogenación y desprotección, se obtiene:

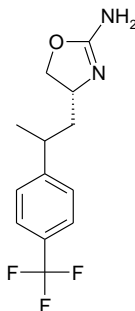
- 15 Ejemplo 181
(S)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero, que es diferente del epímero principal obtenido en el ejemplo 165. Sólido amorfo incoloro. EM (ISP) = 273,4 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 164, excepto que se invierten los pasos de la hidrogenación y desprotección, se obtiene:

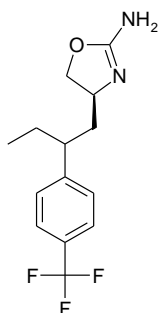
- Ejemplo 182
(R)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 A partir del (R)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero, que es diferente del epímero principal obtenido en el ejemplo 164. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,1 ([M+H]⁺).

- 30 De modo similar al ejemplo 184, excepto que se invierten los pasos de la hidrogenación y desprotección, se obtiene:

- Ejemplo 183
(S)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



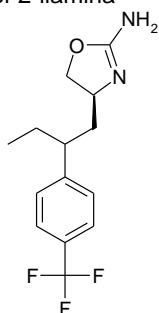
A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero, que es diferente del epímero principal obtenido en el ejemplo 184. Aceite incoloro. EM (ISP) = 287,1 ([M+H]⁺).

5

De modo similar al ejemplo 163 se obtiene:

Ejemplo 184

(S)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

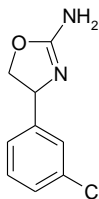


10

A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 287,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 185

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



a) (RS)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol

20

A una solución agitada de borhidruro de litio en THF (10,5 ml, solución 2 M) en atmósfera de argón se le añade por goteo el clorotrimetilsilano (5,34 ml). Se enfría la suspensión resultante a 0°C y se le añade en porciones el ácido amino-(3-clorofenil)-acético (2,0 g). Se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a t.amb. durante 16 h. Se interrumpe la reacción mediante la adición por goteo de metanol (15 ml) y después se concentra con vacío. Se suspende el residuo en acetato de etilo y se lava con una solución acuosa 2 N de NaOH. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (RS)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol (1,84 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite viscoso amarillo. EM (ISP) = 174,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 172,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

25

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

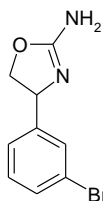
30

De modo similar al ejemplo 1.b se convierte el (RS)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol en la (RS)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por tratamiento con bromuro de cianógeno y carbonato potásico. Sólido blanco. EM (ISP) = 199,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 197,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

De modo similar al ejemplo 185 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtiene:

35 Ejemplo 186

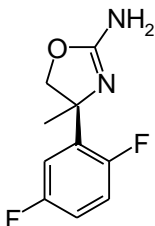
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del ácido (RS)-2-amino-2-(3-bromofenil)-acético. Sólido blanco.
EM (ISP) = 243,2 ($[\{Br^{81}\}M+H]^+$), 241,1 ($[\{Br^{79}\}M+H]^+$).

5 Ejemplo 187

(S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

10 De modo similar al ejemplo 147, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2',3',6'-trifluoracetofenona (uno de los átomos de flúor de la posición orto se pierde durante la reducción con hidruro de litio y aluminio). Sólido blanco.
EM (ISP) = 213,3 ($[M+H]^+$).

b) (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

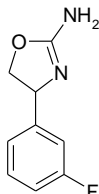
15 Se separa la (RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.

EM (ISP) = 213,3 ($[M+H]^+$).

De modo similar al ejemplo 186 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtienen:

20 Ejemplo 188

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

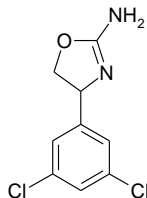


A partir del ácido (RS)-2-amino-2-(3-fluorfenil)-acético. Sólido blanco.
EM (ISP) = 181,1 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 189

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

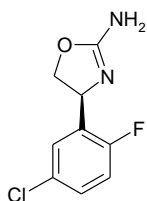


A partir del ácido (RS)-2-amino-2-(3,5-diclorofenil)-acético. Sólido blanco.

30 EM (ISP) = 235,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$), 233,1 ($[\{Cl^{37}Cl^{35}\}M+H]^+$), 231,2 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$).

Ejemplo 190

(+)-(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



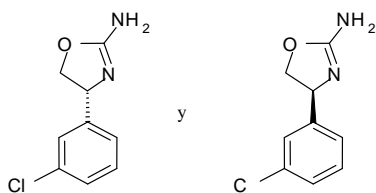
Se separa la (RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 19) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (+)-(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 217,1 ($[(\text{Cl}^{37})\text{M}+\text{H}]^+$), 215,1 ($[(\text{Cl}^{35})\text{M}+\text{H}]^+$)).

5

Ejemplos 191 & 192

(-)-(R)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

10



15

Se separa la (RS)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 185) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (-)-(R)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido ligeramente amarillo; EM (ISP) = 199,0 ($[(\text{Cl}^{37})\text{M}+\text{H}]^+$), 197,0 ($[(\text{Cl}^{35})\text{M}+\text{H}]^+$)) y la (+)-(S)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido ligeramente amarillo; EM (ISP) = 199,0 ($[(\text{Cl}^{37})\text{M}+\text{H}]^+$), 197,0 ($[(\text{Cl}^{35})\text{M}+\text{H}]^+$)).

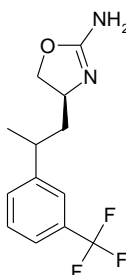
20

De modo similar al ejemplo 163 se obtienen:

25

Ejemplo 193

(S)-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

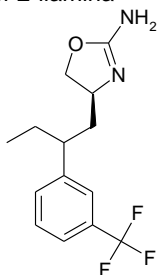


30

A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3-(trifluorometil)fenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 194

(S)-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

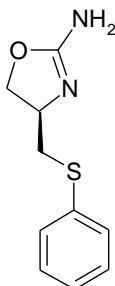


40

A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3-(trifluorometil)fenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 287,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 195

(R)-4-fenilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) clorhidrato del (R)-2-amino-3-fenilsulfanil-propionato de metilo

- 5 A una solución de S-fenil-L-cisteína (5,0 g, 25,4 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade el cloruro de acetilo (2,7 ml, 38 mmoles) y se mantiene la mezcla en reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en acetato de etilo / metanol (3:1), obteniéndose un sólido blanco (3,81 g, 61%). EM (ISP) = 211,9 ($[M+H]^+$).

b) (R)-2-amino-3-fenilsulfanil-propan-1-ol

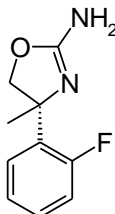
- 10 A una suspensión agitada del clorhidrato del (R)-2-amino-3-fenilsulfanil-propionato de metilo (0,50 g, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el hidruro de litio y aluminio (0,153 g, 4,0 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Durante la purificación se añaden agua (1,5 ml) y una solución 2N de hidróxido sódico (0,5 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Después de filtrar se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: heptano/EtOAc = 1:1, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, (0,095 g, 26 %); EM (ISP) = 183,9 ($(M+H)^+$).

c) (R)-4-fenilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- 20 A una mezcla agitada del (R)-2-amino-3-fenilsulfanil-propan-1-ol (0,09 g, 0,49 mmoles) y K₂CO₃ (0,081 g, 0,59 mmoles) en THF (3 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de bromuro de cianógeno (0,062 g, 0,59 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla durante una noche, después se le añaden acetato de etilo y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: EtOAc/MeOH = 95:5), obteniéndose un sólido ligeramente amarillo, (0,026 g, 26 %); EM (ISP) = 209,1 ($(M+H)^+$).

Ejemplo 196

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



a) (RS)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30 De modo similar al ejemplo 147 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2'-fluor-acetofenona. Aceite viscoso incoloro.

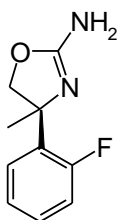
EM (ISP) = 195,1 ($[M+H]^+$).

b) (R)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

35 Se separa la (RS)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (R)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.

EM (ISP) = 195,1 ($[M+H]^+$).Ejemplo 197

(S)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

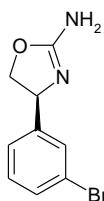


Se separa la (RS)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (S)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 198

(+)-(S)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

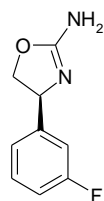


Se separa la (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 186) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (+)-(S)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 243,2 ([Br⁸¹]⁺M+H)⁺, 241,1 ([Br⁷⁹]⁺M+H)⁺).

10

Ejemplo 199

(+)-(S)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



Se separa la (RS)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 188) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (+)-(S)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 181,1 ([M+H]⁺).

15

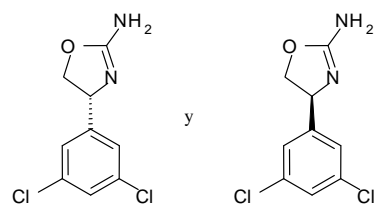
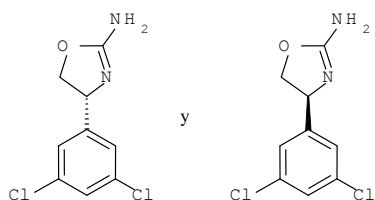
Ejemplos 200 & 201

(-)-(R)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20

25

30



Se separa la (RS)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 189) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 15:85), obteniéndose la (-)-(R)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM

35

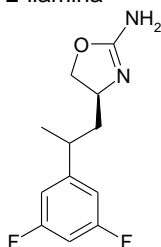
(ISP) = 235,1 ($[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}]^+$), 233,1 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$), 231,2 ($[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$) y la (+)-(S)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 235,1 ($[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}]^+$), 233,1 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$), 231,2 ($[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$)).

De modo similar al ejemplo 163 se obtienen:

5

Ejemplo 202

(S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

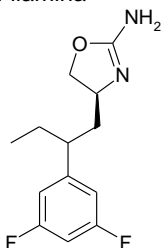


10

A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3,5-difluorfenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 241,4 ($[[M+\text{H}]^+]$).

Ejemplo 203

(S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



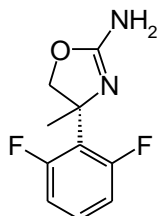
15

A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3,5-difluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 255,3 ($[[M+\text{H}]^+]$).

Ejemplo 204

20

(S)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 147 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2',6'-difluoracetofenona. Sólido blanco.

25

EM (ISP) = 213,3 ($[[M+\text{H}]^+]$).

b) (S)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

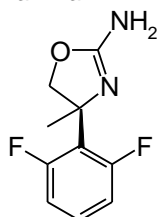
Se separa la (RS)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose (S)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.

30

EM (ISP) = 213,3 ($[[M+\text{H}]^+]$).

Ejemplo 205

(R)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



35

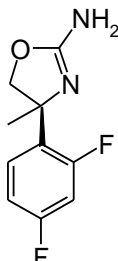
Se separa la (RS)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose (R)-4-(2,6-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.

EM (ISP) = 213,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 206

(S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) clorhidrato del ácido (RS)-(2-amino-2-(2,4-difluor-fenil)-propiónico

De modo similar al ejemplo 147.a y 147.b se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2',4'-difluoracetofenona. Sólido blanco.

EM

b) (RS)-2-amino-2-(2,4-difluor-fenil)-propan-1-ol

A una solución agitada 2 M de LiBH₄ (16,22 ml) en THF se le añade a t.amb. en atmósfera de argón el clorotrimetilsilano (5,47 ml) durante 2 min. Se enfría la suspensión blanca a 0°C y se le añade en porciones durante 5 min el clorhidrato del ácido (RS)-(2-amino-2-(2,4-difluor-fenil)-propiónico (2,57g). Se retira el baño de hielo y se agita la suspensión de color blanco mate compacto a t.amb. durante 20 h. Se enfría de nuevo la mezcla a 0°C y se trata cuidadosamente con metanol (15 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min, se filtra y se lava la torta con MeOH. Se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el (RS)-2-amino-2-(2,4-difluor-fenil)-propan-1-ol (1,47 g, 73%) en forma de aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 188,3 ([M+H]⁺).

c) (RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1.b se convierte el (RS)-2-amino-2-(2,4-difluor-fenil)-propan-1-ol en el compuesto epigrafiado. Sólido blanco.

EM (ISP) = 213,3 ([M+H]⁺).

d) (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

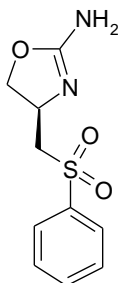
Se separa la (RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.

EM (ISP) = 213,1 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 207

(R)-4-bencenosulfonilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (R)-3-bencenosulfonil-2-tert-butoxicarbonilamino-propionato de metilo

A una suspensión agitada del clorhidrato del (R)-2-amino-3-fenilsulfanil-propionato de metilo (1,0 g, 4,0 mmoles, ejemplo 195a) en una solución 1 M de bicarbonato (10 ml) se le añade una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (0,969 g, 4,4 mmoles) en dioxano (10 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se enfrían a 0°C. Se añade lentamente a 0°C el ácido meta-cloroperbenzoico (1,38 g, 10 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas más. Para la purificación se añaden una solución saturada de sulfito sódico (6 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (6 ml). Se agita la mezcla

durante 30 min más y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/ EtOAc = 1:1), obteniéndose un sólido blanco, (1,068 g, 78 %); EM (ISP) = 344,0 ($(\text{M}+\text{H})^+$); 244,0 ($(\text{M}+\text{H}-\text{BOC})^+$).

5 b) ((R)-2-bencenosulfonil-1-hidroximetil-etil)-carbamatato de tert-butilo

A una solución de borhidruro de litio en tetrahidrofurano (2M, 1,14 ml, 2,28 mmoles) se le añade lentamente a 0°C una solución del (R)-3-bencenosulfonil-2-tert-butoxicarbonilamino-propionato de metilo (0,52 g, 1,51 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se añade metanol (0,5 ml). Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro amónico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/ EtOAc = 1:1, obteniéndose a sólido blanco, (0,292 g, 61 %); EM (ISP) = 316,0 ($(\text{M}+\text{H})^+$); 216,1 ($(\text{M}+\text{H}-\text{BOC})^+$).

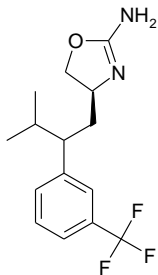
15 c) (R)-4-bencenosulfonilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se disuelve el ((R)-2-bencenosulfonil-1-hidroximetil-etil)-carbamatato de tert-butilo (0,29 g, 0,92 mmoles) en etanol (2 ml), se le añade ácido clorhídrico en etanol (5M, 5 ml) y se agita la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo en tetrahidrofurano (5 ml). Se añaden el K_2CO_3 (0,326 g, 2,36 mmoles) y bromuro de cianógeno (0,136 g, 1,29 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche y después se reparte entre acetato de etilo y agua. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/MeOH = 95:5, obteniéndose a sólido blanco, (0,062 g, 28 %); EM (ISP) = 241,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

De modo similar al ejemplo 163 se obtienen:

25 Ejemplo 208

(S)-4-[3-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

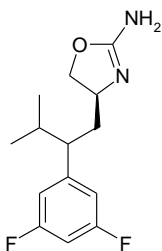


A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3-(trifluormetil)fenil-borónico y diisopropil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 301,5 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

30

Ejemplo 209

(S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

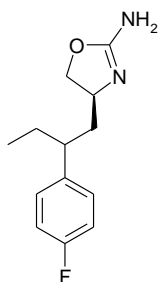


A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3,5-difluorfenil-borónico y diisopropil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 269,5 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

35

Ejemplo 210

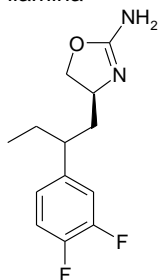
(S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 4-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 237,1 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 211

(S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

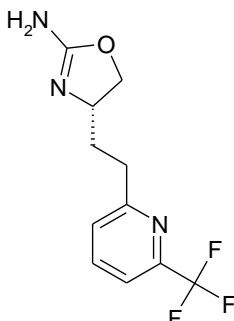


A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3,4-difluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 255,4 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 212

(S)-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-2,2-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-2-iletinil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

15 A una solución del (4S)-4-etinil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,9 g, 4,0 mmoles) en trietilamina (8 ml) se le añaden la 2-bromo-6-trifluorometilpiridina (0,9 g, 4,0 mmoles), el yoduro de cobre (I) (0,076 g, 0,4 mmoles) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,281 g, 0,4 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora el disolvente, se añade éter y se filtra la suspensión marrón a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc= 1:1, obteniéndose un sólido anaranjado, (1,0 g, 67,5 %); EM (ISP) = 371,4 ((M+H)⁺).

20

b) (S)-2,2-dimetil-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

25 A una solución de (S)-2,2-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-2-iletinil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,58 g, 1,56 mmoles) en metanol (8 ml) se le añade formiato amónico (0,983 g, 15,6 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (Pd 10%, 0,58 g). Se mantiene la mezcla en reflujo durante 1 hora. Se enfría, se separan los sólidos por filtración, se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc = 7:3, obteniéndose un líquido ligeramente incoloro, (0,538 g, 92 %); EM (ISP) = 375,5 ((M+H)⁺).

30

c) (S)-2-amino-4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-butan-1-ol

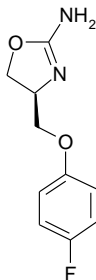
35 Se disuelve el (S)-2,2-dimetil-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,522 g, 1,39 mmoles) en etanol (2,5 ml), se le añade ácido clorhídrico en etanol (5N, 2,5 ml) y se agita la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en diclorometano. Se añade una solución de amoniaco en metanol (2N, 2 ml), se concentra la mezcla y se filtra a través de gel de sílice en una columna del tipo Isolute[®] Flash-NH₂. Por cromatografía (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/MeOH = 90:10) se obtiene un líquido incoloro, (0,237 g, 73 %); EM (ISP) = 235,1 ((M+H)⁺).

d) (S)-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una mezcla agitada de (S)-2-amino-4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-butan-1-ol (0,224 g, 0,96 mmoles) y K_2CO_3 (0,198 g, 1,43 mmoles) en THF (7 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de bromuro de cianógeno (0,152 g, 1,05 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla durante 18 horas, después se le añaden agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con $MgSO_4$ y se concentra a través de gel de sílice Isolute[®] Flash-NH₂. Por cromatografía (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/MeOH = 90:10) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, (0,096 g, 39 %); EM (ISP) = 260,0 ($[M+H]^+$). De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

Ejemplo 213

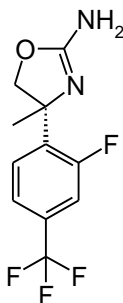
(S)-4-(4-fluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluorfenol. Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 211,1 ($[M+H]^+$).Ejemplo 214

(R)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2'-fluor-4'-(trifluorometil)acetofenona. Sólido blanco.

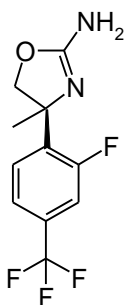
EM (ISP) = 263,3 ($[M+H]^+$).

b) (R)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 5:95), obteniéndose la (R)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 263,0 ($[M+H]^+$).Ejemplo 215

(S)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



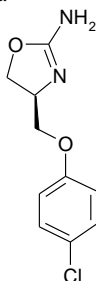
Se separa la (RS)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 5:95), obteniéndose la (S)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Aceite viscoso incoloro.

5 EM (ISP) = 263,0 ($[M+H]^+$).

De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

Ejemplo 216

10 (S)-4-(4-cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

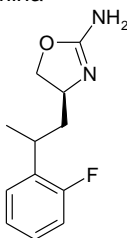


A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP) = 229,3 ($[^{37}Cl]M+H]^+$), 227,1 ($[^{35}Cl]M+H]^+$).

15 De modo similar al ejemplo 163 se obtiene:

Ejemplo 217

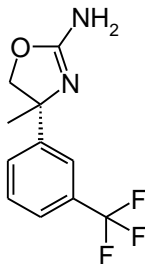
(S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 2-fluorfenil-borónico y dimetil-cinc. Principalmente un epímero. Sólido cristalino blanco. EM (ISP) = 223,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 218

25 (R)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) ((RS)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2'-fluor-4'-(trifluorometil)acetofenona. Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 245,1 ($[M+H]^+$).

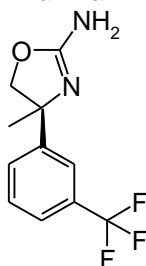
b) (R)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

5 Se separa la (RS)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 5:95), obteniéndose la (R)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 245,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 219

10 (S)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

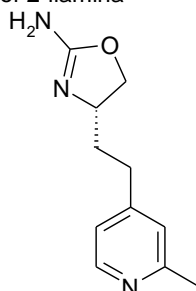


Se separa la (RS)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 5:95), obteniéndose la (S)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Aceite viscoso incoloro.

15 EM (ISP) = 245,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 220

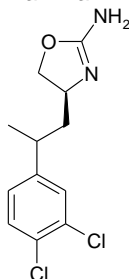
(S)-4-[2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 206,1 ($[M+H]^+$) en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 212 empleando la 4-bromo-2-metilpiridina en lugar de la 2-bromo-6-trifluorometil)piridina en el paso a).

Ejemplo 221

25 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (E)-(S)-2-amino-4-fenil-hex-3-en-1-ol

30 De modo similar al ejemplo 162a-d se trata sucesivamente el (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono, ácido 3,4-diclorofenilborónico, dimetil-cinc y cloruro de hidrógeno, obteniéndose el (E)-(S)-2-amino-4-fenil-hex-3-en-1-ol. Aceite amarillo.

b) (S)-2-amino-4-(3,4-dicloro-fenil)-pentan-1-ol

35 A una solución agitada del (E)-(S)-2-amino-4-fenil-hex-3-en-1-ol (390 mg) en THF (50 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón Pd al 10 % sobre C (280 mg) y bromuro de cinc (36 mg). Se agita la mezcla a t.amb. en atmósfera de hidrógeno durante 16. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: diclorometano/metanol), obteniéndose el (S)-2-amino-4-(3,4-dicloro-fenil)-pentan-1-ol (principalmente un epímero) (69 mg, 18%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 252,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 250,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 248,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

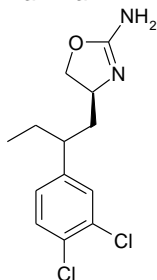
c) (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar el (S)-2-amino-4-(3,4-dicloro-fenil)-pentan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (principalmente un epímero). Aceite incoloro. EM (ISP) = 277,1 ($\{[Cl^{37}]M+H\}^+$), 275,0 ($\{[Cl^{37}Cl^{35}]M+H\}^+$), 273,1 ($\{[Cl^{35}]M+H\}^+$).

De modo similar al ejemplo 221 se obtiene:

Ejemplo 222

(S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

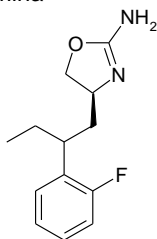


A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 3,4-diclorofenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 291,1 ($\{[Cl^{37}]M+H\}^+$), 289,0 ($\{[Cl^{37}Cl^{35}]M+H\}^+$), 287,1 ($\{[Cl^{35}]M+H\}^+$).

De modo similar al ejemplo 163 se obtiene:

Ejemplo 223

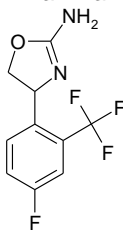
(S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con el ácido 2-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 237,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 224

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



a) (RS)-amino-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acetonitrilo

A una solución agitada del 4-fluor-2-(trifluorometil)benzaldehído (5,0 g) en metanol (20 ml) se le añaden sucesivamente una solución de amoníaco (28,9 ml, solución 7 M en metanol) y ortotitanato de tetraisopropilo (9,0 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h. Después se le añade por goteo el cianuro de trimetilsililo (3,3 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (400 ml) y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (RS)-amino-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acetonitrilo (4,48 g, 81%) en forma de aceite viscoso anaranjado. EM (ISP) = 219,1 ($[M+H]^+$).

b) clorhidrato de la (RS)-2-amino-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acetamida

Se agita a temperatura ambiente durante 90 min una solución del (RS)-amino-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acetonitrilo (4,47 g) en ácido fórmico (15 ml) saturado con cloruro de hidrógeno. Se concentra la mezcla con vacío y se suspende de nuevo el residuo en acetona, con lo cual se forman cristales blancos. Se recogen los cristales por filtración, se lavan con acetona y se secan con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la (RS)-2-amino-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acetamida (1,40 g, 25%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 273,1 ($[M+H]^+$).

c) ácido (RS)-amino-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acético

Se suspende el clorhidrato de la 2-amino-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acetamida (1,39 g) en ácido clorhídrico acuoso 5 N (15 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. Se concentra la mezcla con vacío, se suspende de nuevo el residuo en isopropanol y se concentra de nuevo con vacío. Se recoge el residuo en agua y se neutraliza mediante la adición por goteo de una NaOH acuoso 1 N, con lo cual se forman lentamente cristales blancos. Se recogen los cristales por filtración y se secan con vacío a 50°C, obteniéndose el ácido (RS)-amino-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acético (0,75 g, 62%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 237,9 ([M+H]⁺).

d) (RS)-2-amino-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-etanol

De modo similar al ejemplo 185.a se convierte el ácido (RS)-amino-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-acético en el (RS)-2-amino-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-etanol por tratamiento con borhidruro de litio y clorotrimetilsilano. Aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 224,3 ([M+H]⁺).

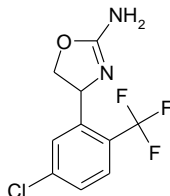
e) (RS)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1.b se convierte el (RS)-2-amino-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-etanol en la (RS)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por tratamiento con bromuro de cianógeno y carbonato potásico. Sólido blanco. EM (ISP) = 249,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 224 y partiendo del correspondiente aldehído se obtienen:

Ejemplo 225

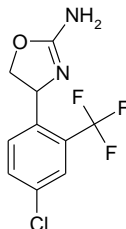
(RS)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 5-cloro-2-(trifluormetil)benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 267,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 265,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 226

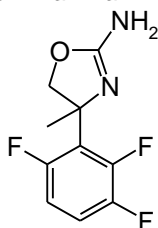
(RS)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 4-cloro-2-(trifluormetil)benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 267,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 265,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 227

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

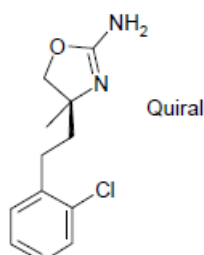


De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2,3,5-trifluoracetofenona. Sólido blanco.

EM (ISP) = 231,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 228

(S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (2S,5R)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2-metil-2,5-dihidro-pirazina

5 Se enfría a -70°C una solución de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina (1,0 g, 5,0 mmoles) en tetrahidrofurano (23 ml), después se le añade el tert-butil-litio (1,7 M en pentano, 3,26 ml, 5,55 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 hora. Se añade lentamente una solución de 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno (1,44 g, 6,56 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agita la mezcla durante una noche a -70°C . Se añade a temperatura ambiente una solución saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla tres veces con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/ EtOAc = 1:1, obteniéndose un sólido anaranjado, (1,22 g, 72 %); EM (ISP) = 337,1; 339,1 ((M+H)⁺).

b) (S)-2-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-metil-butirato de metilo

15 A una solución de la (2S,5R)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2-metil-2,5-dihidro-pirazina (1,22 g, 3,62 mmoles) en acetonitrilo (12 ml) se le añaden agua (4 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la mezcla a 40°C durante una noche. Se añade una solución saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla con diclorometano tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/MeOH = 95:5, obteniéndose un aceite incoloro, (0,46 g, 52 %); EM (ISP) = 242,1; 244,1 ((M+H)⁺).

20 c) (S)-2-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-metil-butan-1-ol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,072 g, 1,9 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade una solución de (S)-2-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-metil-butirato de metilo (0,23 g, 0,95 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) y se agita la mezcla durante 2 horas. Se añade una solución de sulfato sódico (2M, 0,3 ml) y se filtra la mezcla a través de Celite. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/ MeOH = 95:5), obteniéndose un aceite incoloro, (0,190 g, 93 %); EM (ISP) = 214,0; 216,0 ((M+H)⁺).

d) (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

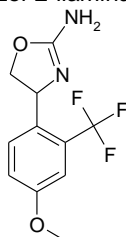
30 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-metil-butan-1-ol (0,190 g, 0,89 mmoles) y K_2CO_3 (0,155 g, 1,12 mmoles) en THF (10 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de bromuro de cianógeno (0,119 g, 1,12 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla durante 18 horas, después se le añaden agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con MgSO_4 y se concentra a través de Isolute[®] Flash-NH₂ gel de sílice. Por cromatografía (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/ MeOH = 90:10) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, (0,070 g, 33 %); EM (ISP) = 239,2; 241,2 ((M+H)⁺).

35

De modo similar al ejemplo 224 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

Ejemplo 229

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

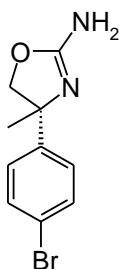


40

A partir del 4-metoxi-2-(trifluorometil)benzaldehído. Sólido blanco.
EM (ISP) = 261,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 230

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



a) (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 147 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bromoacetofenona. Sólido blanco.

5 EM (ISP) = 255,1 ([M+H]⁺).

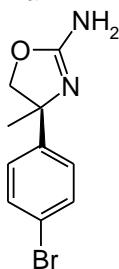
b) (R)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 20:80), obteniéndose la (R)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.

10 EM (ISP) = 255,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 231

(S)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

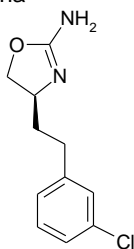


15 Se separa la (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 20:80), obteniéndose la (S)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.

20 EM (ISP) = 255,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 232

(S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (R)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

25 De modo similar al ejemplo 83a. a partir del (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Aceite viscoso amarillo.

b) (R)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

30 De modo similar al ejemplo 83b. a partir del (R)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 413,3 ([M+H]⁺).

c) (S)-4-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

35 De modo similar al ejemplo 83c. a partir del (R)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y 3-cloro-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 340,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 338,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

d) (E)-(S)-2-amino-4-(3-cloro-fenil)-but-3-en-1-ol

De modo similar al ejemplo 83e. a partir del (S)-4-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco mate.

40 e) (S)-2-amino-4-(3-cloro-fenil)-butan-1-ol

A una solución agitada del (E)-(S)-2-amino-4-(3-cloro-fenil)-but-3-en-1-ol (155 mg) en etanol (5 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón Pd al 5 % sobre C (16 mg). Se agita la mezcla a t.amb. en atmósfera de hidrógeno durante 20 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el (S)-2-amino-4-(3-cloro-fenil)-butan-1-ol (102 mg, 65%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 202,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 200,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

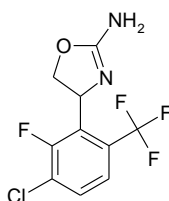
f) (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 1b se hace reaccionar (S)-2-amino-4-(3-cloro-fenil)-butan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 227,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 225,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

De modo similar al ejemplo 224 y partiendo del correspondiente aldehído se obtienen:

Ejemplo 233

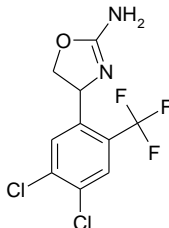
(RS)-4-(3-cloro-2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 3-cloro-2-fluor-6-(trifluorometil)benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 284,9 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 283,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 234

(RS)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

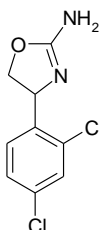


A partir del 4,5-dicloro-2-(trifluorometil)benzaldehído. Sólido anaranjado. EM (ISP) = 303,0 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 301,0 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 299,0 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

De modo similar al ejemplo 185 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtiene:

Ejemplo 235

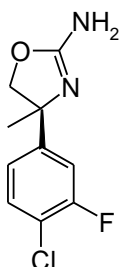
(RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del ácido amino-(2,4-dicloro-fenil)-acético. Sólido blanco. EM (ISP) = 235,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 233,1 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 231,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 236

(S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bromoacetofenona. Sólido blanco.

5 EM (ISP) = 229,4 ([M+H]⁺).

b) (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 5:95), obteniéndose la (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

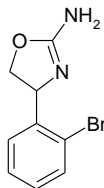
10

EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 185 y partiendo del correspondiente aminoácido o derivado de aminoácido se obtiene:

15 Ejemplo 237

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



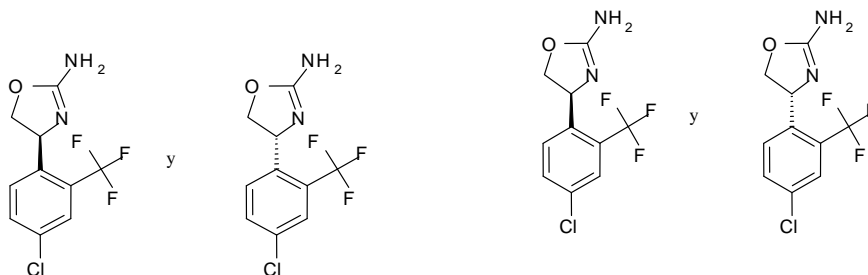
A partir del ácido amino-(2-bromo-fenil)-acético. Sólido blanco.

EM (ISP) = 243,1 ([Br⁸¹]⁺M+H]⁺), 241,1 ([Br⁷⁹]⁺M+H]⁺).

20

Ejemplos 238 & 239

(+)-(S)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (-)-(R)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25

30

Se separa la (RS)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 226) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (+)-(S)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 267,1 ([Cl³⁷]⁺M+H]⁺), 265,0 ([Cl³⁵]⁺M+H]⁺) y la (-)-(R)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 267,1 ([Cl³⁷]⁺M+H]⁺), 265,0 ([Cl³⁵]⁺M+H]⁺).

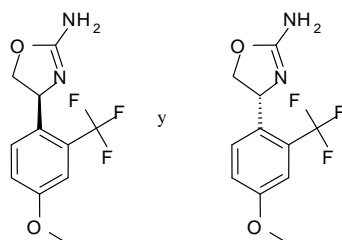
35

Ejemplos 240 & 241

(+)-(S)-4-(4-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (-)-(R)-4-(4-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40

5



10

15

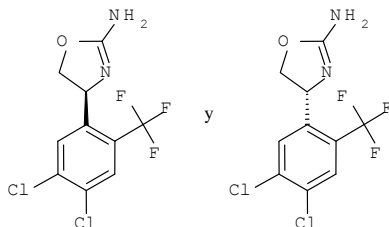
Se separa la (RS)-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 229) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (+)-(S)-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (goma incolora; EM (ISP) = 261,1 ([M+H]⁺) y la (-)-(R)-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (goma incolora; EM (ISP) = 261,1 ([M+H]⁺)).

Ejemplos 242 & 243

20

(+)-(S)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (-)-(R)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

25



30

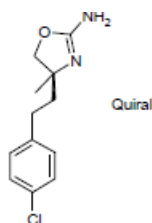
Se separa la (RS)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 234) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (+)-(S)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 303,0 ([³⁷Cl]⁺-M+H)⁺, 301,0 ([³⁷Cl³⁵Cl]⁺M+H)⁺, 299,0 ([³⁵Cl]⁺M+H)⁺) y la (-)-(R)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 303,0 ([³⁷Cl]⁺M+H)⁺, 301,0 ([³⁷Cl³⁵Cl]⁺M+H)⁺, 299,0 ([³⁵Cl]⁺M+H)⁺)).

35

Ejemplo 244

(S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40

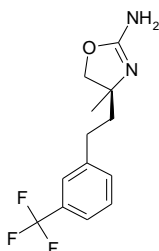


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 239,1; 241,2 ((M+H)⁺) en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando 1-(2-bromo-etil)-4-clorobenceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

45

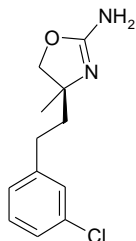
Ejemplo 245

(S)-4-metil-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 273,0 ((M+H)⁺) en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando el 1-(2-yodo-etil)-3-trifluormetil-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

5 Ejemplo 246
(S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



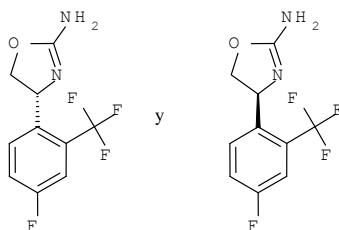
10 Se obtiene compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 239,1; 241,2 ((M+H)⁺) en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando el 1-(2-bromo-etil)-3-clorobenceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

15 Ejemplos 247 & 248

(-)-(R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15

20



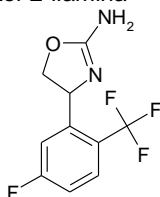
25

Se separa la (RS)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 224) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (aceite incoloro; EM (ISP) = 249,1 ([M+H]⁺) y la (+)-(S)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (aceite incoloro; EM (ISP) = 249,1 ([M+H]⁺)).

30 De modo similar al ejemplo 224 y partiendo del correspondiente aldehído se obtienen:

Ejemplo 249

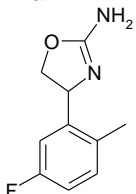
(RS)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



35 A partir del 5-fluor-2-(trifluormetil)benzaldehído. Sólido ligeramente amarillo.
EM (ISP) = 249,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 250

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

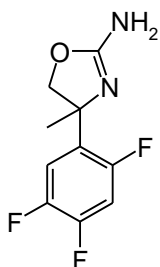


40

A partir del 5-fluor-2-metil-benzaldehído. Sólido blanco.
EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 251

45 (RS)-4-metil-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



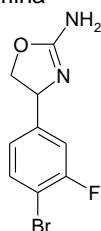
De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2,4,5-trifluoracetofenona. Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 231,3 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 252

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



a) (RS)-2-amino-2-(4-bromo-3-fluor-phenil)-etanol

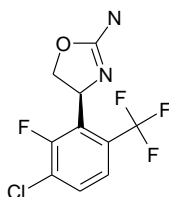
10 De modo similar al ejemplo 224a-d se trata sucesivamente el 4-bromo-3-fluorbenzaldehído con amoníaco/ortotitanato de tetraisopropilo/cianuro de trimetilsililo, cloruro de hidrógeno en ácido fórmico, ácido clorhídrico, y borhidruro de litio/clorotrimetilsilano, obteniéndose el (RS)-2-amino-2-(4-bromo-3-fluor-phenil)-etanol. Aceite viscoso amarillo. EM (ISP) = 236,1 ($[{}^{81}\text{Br}M+H]^+$), 234,1 ($[{}^{79}\text{Br}M+H]^+$).

15 b) (RS)-4-(4-bromo-3-fluor-phenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una solución agitada y enfriada (0°C) del (RS)-2-amino-2-(4-bromo-3-fluor-phenil)-etanol (3,26 g) y acetato sódico (2,22 g) en metanol (25 ml) se le añade por goteo una solución de bromuro de cianógeno (1,52 g) en metanol (10 ml) durante 10 min. Se deja calentar la mezcla a t.amb. y se continúa la agitación durante 16 h. Se concentra la mezcla con vacío, se suspende de nuevo el residuo en agua y se basifica por adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la mezcla dos veces con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se tritura el residuo en diclorometano y se lavan los cristales resultantes con éter, obteniéndose la (RS)-4-(4-bromo-3-fluor-phenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (1,09 g, 30%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 261,0 ($[{}^{81}\text{Br}M+H]^+$), 258,9 ($[{}^{79}\text{Br}M+H]^+$).

25 Ejemplo 253

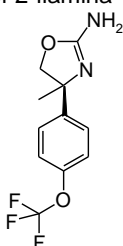
(-)-(S)-4-(3-cloro-2-fluor-6-trifluormetil-phenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-6-trifluormetil-phenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 233) por HPLC quiral (Chiralpak AD, iPrOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(S)-4-(3-cloro-2-fluor-6-trifluormetil-phenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 284,9 ($[{}^{37}\text{Cl}M+H]^+$), 283,1 ($[{}^{35}\text{Cl}M+H]^+$).

Ejemplo 254

(S)-4-metil-4-(4-trifluormetoxi-phenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 147 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4'-(trifluorometoxi)acetofenona. Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 261,0 ($[M+H]^+$).

5

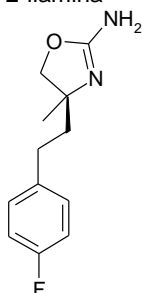
b) (S)-4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la ((RS)-4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 10:90), obteniéndose la (S)-4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Aceite viscoso incoloro.

10 EM (ISP) = 261,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 255

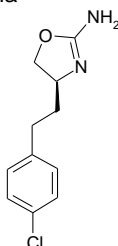
(S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 Se obtiene compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 223,3 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando el 1-(2-bromo-etil)-4-fluorbenceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 256

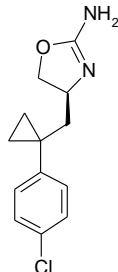
20 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 225,3; 227,2 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 1-(2-bromo-etil)-4-cloro-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 257

(S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 a) 1-cloro-4-(1-yodometil-ciclopropil)-benceno

A una solución agitada de trifenilfosfina (3,45 g, 13 mmoles) e imidazol (0,90 g, 13 mmoles) en diclorometano (25 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el yodo (3,33 g, 13 mmoles) y el [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-metanol (2,00 g, 11 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añade el diclorometano (75 ml) y se extrae la mezcla con una solución saturada de tiosulfato sódico (100 ml) y ácido clorhídrico (1N, 50 ml). Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$ y se concentra. Se suspende el residuo en éter y se filtra para separar el óxido de trifenilfosfina insoluble. Se evapora el éter y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/EtOAc = 9:1), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, (2,30 g, 72 %); EM (EI) = 292,0 (M^+).

35

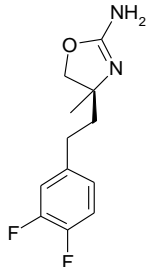
b) (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 251,1; 253,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 1-cloro-4-(1-yodometil-ciclopropil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

5

Ejemplo 258

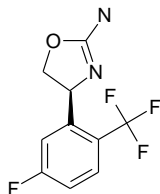
(S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 241,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando el 1-(2-yodo-etil)-3,4-difluorobenceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 259

15 (+)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

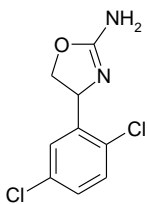


20 Se separa la (RS)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 249) por HPLC quiral (Chiralpak AD, iPrOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (+)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 249,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

Ejemplo 260

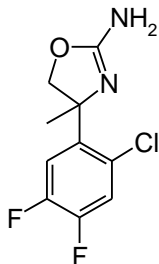
25 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2,5-diclorobenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 235,0 ([{Cl³⁷}M+H]⁺), 233,0 ([{Cl³⁷Cl³⁵}M+H]⁺), 231,1 ([{Cl³⁵}M+H]⁺).

Ejemplo 261

30 (RS)-4-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

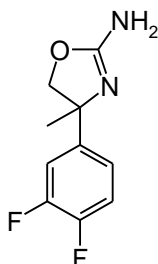


De modo similar al ejemplo 206, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-cloro-4,5-difluoracetofenona. Sólido blanco.

EM (ISP) = 247,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 262

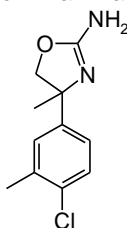
(RS)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al ejemplo 206, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3,4-difluoracetofenona. Sólido blanco.
EM (ISP) = 213,3 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 263

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



- 15 De modo similar al ejemplo 206, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-cloro-3-metilacetofenona. Sólido blanco.
EM (ISP) = 225,1 ([M+H]⁺).

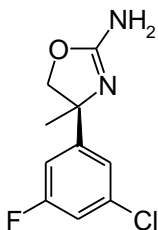
Ejemplos 264 & 265

(-)-(R)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- 20 Se separa la (RS)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 237) por HPLC quiral (Chiralpak AD, iPrOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(R)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 243,1 ([Br⁸¹]_M+H]⁺), 241,1 ([Br⁷⁹]_M+H]⁺) y la (+)-(S)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 243,1 ([Br⁸¹]_M+H]⁺), 241,1 ([Br⁷⁹]_M+H]⁺).

Ejemplo 266

25 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

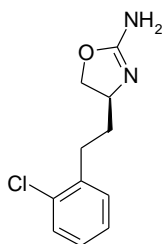


- 30 a) (RS)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3'-cloro-5'-fluoracetofenona. Sólido blanco.
EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

- b) (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
Se separa la (RS)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 15:850), obteniéndose la (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.
EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 267

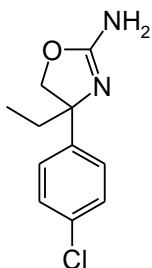
(S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 225,1; 227,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 1-(2-bromo-etil)-2-cloro-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 268

(RS)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 a) (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-butironitrilo

Se trata una solución de 4'-cloropropiofenona (5 g) en MeOH (20 ml) en atmósfera de argón y a t.amb. con NH₃ 7M en MeOH (33,9 ml). Después se le añade por goteo el ortotitanato de tetraisopropilo (10,54 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se le añade el cianuro de trimetilsililo (3,72 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se utiliza el (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-butironitrilo (4,95 g) en bruto para el siguiente paso de reacción sin más purificación.

15 b) clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-butírico

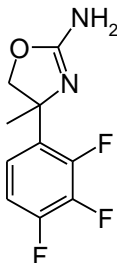
Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-butironitrilo (4,9 g) en HCl 5N (30 ml), después se enfría a t.amb. y se lava con EtOAc. Se concentra la fase acuosa. Se utiliza el clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-butírico (3,0 g) para el siguiente paso de reacción sin más purificación.

20 c) (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

25 De modo similar al ejemplo 206.b y c se convierte el clorhidrato del ácido (RS)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-butírico en el compuesto epigrafiado. Sólido blanco.
EM (ISP) = 225,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 269

30 (RS)-4-metil-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



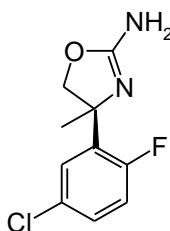
De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2,3,4-trifluoracetofenona. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 231,1 ((M+H)⁺).

35

Ejemplo 270

(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5'-cloro-2'-fluoracetofenona. Sólido blanco.

5 EM (ISP) = 229,3 ([M+H]⁺).

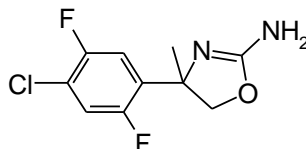
b) (RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 5:95), obteniéndose la (S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.

10 EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 271

(RS)-4-metil-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 a) (RS)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
De modo similar al ejemplo 147.a, pero agitando la mezcla reaccionante durante una noche en lugar de 3 h, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-cloro-2,5-difluor-acetofenona. Sólido blanco mate.

20 EM (ISP) = 247,1 ([M+H]⁺).

b) (RS)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

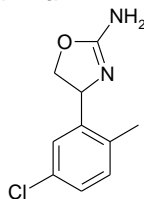
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 206.b y 206.c. Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 247,1 ([M+H]⁺).

25 De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

Ejemplo 272

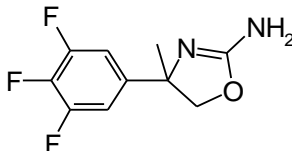
(RS)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 A partir del 5-cloro-2-metilbenzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 213,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 211,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺).

Ejemplo 273

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

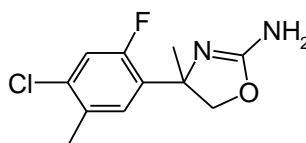


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 268 a partir de la 3',4',5'-trifluor-acetofenona. Sólido blanco.

EM (ISP) = 231,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 274

40 (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



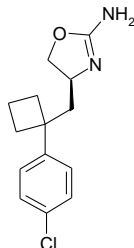
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 268 a partir de la 4-cloro-2-fluor-5-metil-acetofenona. Sólido blanco.

EM (ISP) = 2434,1 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 275

(S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) 1-cloro-4-(1-yodometil-ciclobutil)-benceno

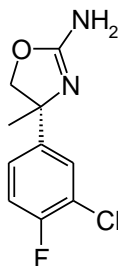
10 A una solución agitada de trifenilfosfina (4,91 g, 18,7 mmoles) e imidazol (1,28 g, 18,7 mmoles) en diclorometano (40 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el yodo (4,75 g, 18,7 mmoles) y [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-metanol (3,07 g, 15,6 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se le añade el diclorometano (100 ml) y se extrae la mezcla con una solución saturada de tiosulfato sódico (100 ml) y ácido clorhídrico (1 N, 50 ml). Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$ y se concentra. Se suspende el residuo en éter y se filtra para separar el óxido de trifenilfosfina insoluble. Se evapora el éter y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/ EtOAc= 9:1), obteniéndose un aceite incoloro, (2,50 g, 52 %); EM (EI) = 306,0 (M^+); 179,0 ($(M-1)^+$).

b) (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 265,0; 267,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 1-cloro-4-(1-yodometil-ciclobutil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

25 Ejemplo 276

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



a) (R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30 De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-cloro-4-fluor-acetofenona. Aceite viscoso incoloro.

EM (ISP) = 229,4 ($[M+H]^+$).

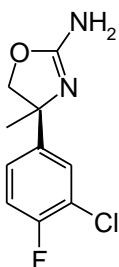
b) ((R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

35 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (R)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

EM (ISP) = 229,1 ($[M+H]^+$).

40 Ejemplo 277

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

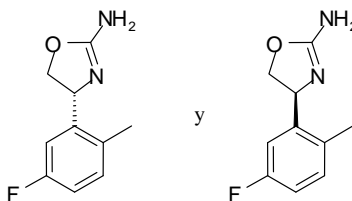


Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose la (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.

5 EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

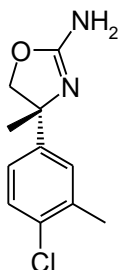
Ejemplos 278 & 279

(-)-(R)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



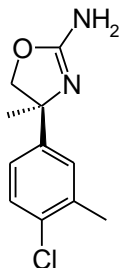
10 Se separa la (RS)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 250) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose (-)-(R)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺)) y (+)-(S)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺)).

15 Ejemplo 280
(R)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 263) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:9), obteniéndose la (R)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.
EM (ISP) = 225,1 ([M+H]⁺).

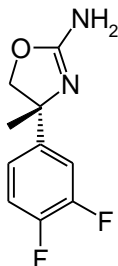
25 Ejemplo 281
(S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 263) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:9), obteniéndose la (S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.
EM (ISP) = 225,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 282

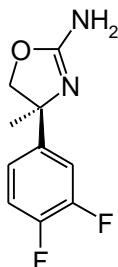
(R)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 Se separa la (RS)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 262) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:9), obteniéndose la (R)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (-). Sólido blanco.
EM (ISP) = 213,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 283

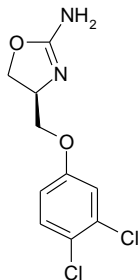
- 10 (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 Se separa la (RS)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 262) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:9), obteniéndose la (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Enantiómero (+). Sólido blanco.
EM (ISP) = 213,3 ([M+H]⁺).
De modo similar al ejemplo 87 se obtienen:

Ejemplo 284

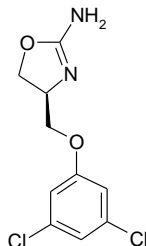
(S)-4-(3,4-dicloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-diclorofenol. Sólido blanco. EM (ISP) = 265,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 263,0 ([³⁷Cl³⁵Cl]M+H)⁺, 261,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 285

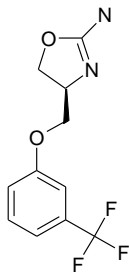
- 25 (S)-4-(3,5-dicloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 3,5-diclorofenol. Aceite incoloro. EM (ISP) = 265,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 263,1 ([³⁷Cl³⁵Cl]M+H)⁺, 261,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 286

(S)-4-(3-trifluorometil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

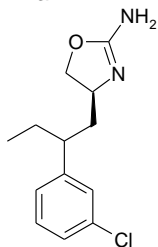


A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 3-(trifluorometil)fenol. Aceite incoloro. EM (ISP) = 261,0 ($[M+H]^+$).

5 De modo similar al ejemplo 162 se obtiene:

Ejemplo 287

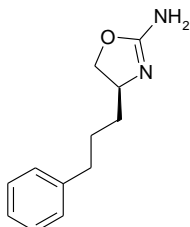
(S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 3-clorofenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 255,3 ($[(Cl^{37})M+H]^+$), 253,3 ($[(Cl^{35})M+H]^+$).

Ejemplo 288

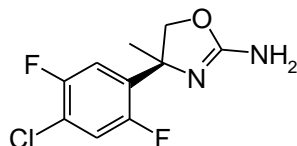
10 (S)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 205,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el (3-bromo-propil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 289

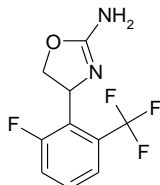
(S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 271) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (+). Sólido blanco. EM (ISP) = 247,1 ($[M+H]^+$).
De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtienen:

Ejemplo 290

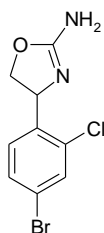
(RS)-4-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 2-fluor-6-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 248,9 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 291

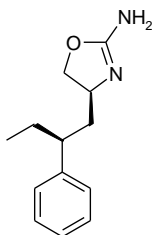
30 (RS)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del 4-bromo-2-cloro-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 278,9 ($\{[Br^{81}Cl^{37}]M+H\}^+$), 276,9 ($\{[Br^{81}Cl^{35} o Br^{79}Cl^{37}]M+H\}^+$), 274,9 ($\{[Br^{79}Cl^{35}]M+H\}^+$).

5 Ejemplo 292

(S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) ((R)-1-yodometil-propil)-benceno

10 A una solución de trifenilfosfina (15,4 g, 59 mmoles) e imidazol (3,99 g, 59 mmoles) en diclorometano (150 ml) se le añade en porciones a temperatura ambiente el yodo (14,9 g, 50 mmoles) a una velocidad tal, que la temperatura de la mezcla reaccionante no rebase 30°C. Después se añade a esta mezcla una solución del (R)-2-fenil-butan-1-ol (7,34 g, 41 mmoles, CAS 16460-75-6) en diclorometano (50 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío, se suspende de nuevo el residuo en éter y se recogen los cristales resultantes por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se tritura el residuo en heptano. Se separan los cristales resultantes por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc), obteniéndose un aceite incoloro, (6,38 g, 60 %).

b) (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((S)-2-fenil-butil)-2,5-dihidro-pirazina

20 Se enfría a -78°C una solución de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina (4,25 g, 23,1 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), después se le añade el n-butillitio (1,6 M en hexano, 15,1 ml, 24,2 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 hora. Se añade por goteo durante 30 min una solución de ((R)-1-yodometil-propil)-benceno (6,30 g, 24,2 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agita la mezcla durante una noche, en este tiempo se deja calentar lentamente de -70°C a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla con éter. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (4,69 g, 64%); EM (ISP) = 317,0 ([M+H]⁺).

c) (2S,4S)-2-amino-4-fenil-hexanoato de metilo

30 A una solución de ácido trifluoroacético (3,4 ml) en agua (440 ml) se le añade por goteo durante 15 min una solución de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((S)-2-fenil-butil)-2,5-dihidro-pirazina (4,69 g, 14,8 mmoles) en acetonitrilo (75 ml). Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se basifica por adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separan las fases, se lava sucesivamente la fase orgánica con agua y con una solución saturada de salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano), obteniéndose un aceite amarillo (2,78 g, 85 %); EM (ISP) = 222,1 ([M+H]⁺).

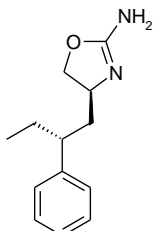
d) (2S,4S)-2-amino-4-fenil-hexan-1-ol

40 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (121 mg, 3,18 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añade una solución de (2S,4S)-2-amino-4-fenil-hexanoato de metilo (320 mg, 1,45 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agita la mezcla durante 16 horas. Se interrumpe la reacción mediante la adición por goteo de acetato de etilo, se acidifica la mezcla a pH 5 por adición de ácido clorhídrico y se basifica por adición de con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge la mezcla en acetato de etilo/tetrahidrofurano (1:1), se separan las fases y se lava sucesivamente la fase orgánica con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/MeOH), obteniéndose un aceite amarillo, (116 mg, 42 %); EM (ISP) = 194,4 ([M+H]⁺).

e) (S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

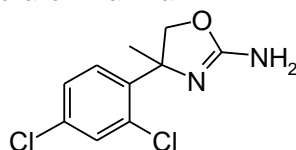
A una solución agitada y enfriada (0°C) de (2S,4S)-2-amino-4-fenil-hexan-1-ol (270 mg, 1,40 mmoles) y acetato sódico (229 mg, 2,70 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade por goteo durante 10 min una solución de bromuro de cianógeno (180 mg, 1,68 mmoles) en metanol (2 ml). Se deja calentar la mezcla a t.amb. y se continúa la agitación durante 16 h. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: heptano/EtOAc/MeOH), obteniéndose a sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 219,3 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 293
(S)-4-((R)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 219,4 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 292 a partir del (S)-2-fenil-butan-1-ol (CAS 33442-47-6). Aceite incoloro. EM (ISP) = 219,4 ([M+H]⁺).

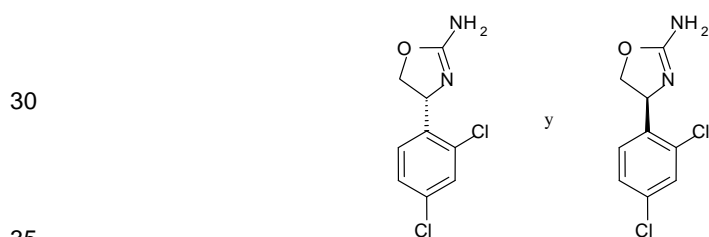
Ejemplo 294
(RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 268 a partir de la 2',4'-dicloro-acetofenona. Aceite viscoso blanco mate.
EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

Ejemplos 295 & 296

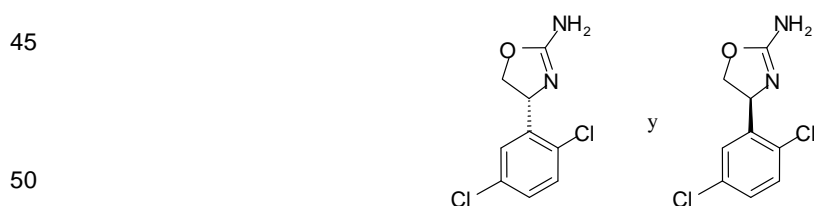
25 (-)-(R)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



40 Se separa la (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 235) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(R)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 235,0 ([³⁷Cl]⁺M+H]⁺), 233,0 ([³⁷Cl³⁵Cl]⁺M+H]⁺), 231,1 ([³⁵Cl]⁺M+H]⁺) y la (+)-(S)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 235,0 ([³⁷Cl]⁺M+H]⁺), 233,0 ([³⁷Cl³⁵Cl]⁺M+H]⁺), 231,1 ([³⁵Cl]⁺M+H]⁺).

Ejemplos 297 & 298

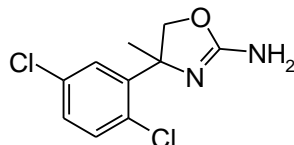
45 (-)-(R)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 Se separa la (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 260) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(R)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 235,0 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 233,0 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 231,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$)) y la (+)-(S)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 235,0 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 233,0 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 231,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$)).

Ejemplo 299

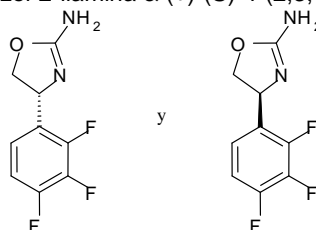
(RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 271 a partir de la 2',5'-dicloro-acetofenona. Aceite viscoso blanco mate.
EM (ISP) = 245,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplos 300 & 301

- 15 (-)-(R)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 Se separa la (RS)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 17) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(R)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 217,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)) y la (+)-(S)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 217,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)).

De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

Ejemplo 302

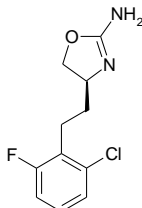
(RS)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 A partir del 4-bromo-2-trifluorometil-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 311,0 ($[[\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 309,1 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 303

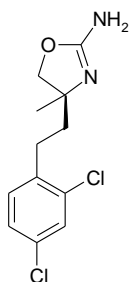
- 30 (S)-4-[2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 243,0; 245,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 2-cloro-6-fluor-1-(2-yodo-etil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 304

(S)-4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

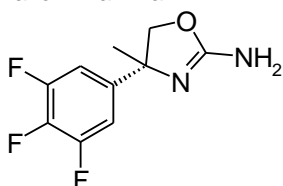


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 273,1; 275,0 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando el 2,4-dicloro-1-(2-yodo-etil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

5

Ejemplo 305

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

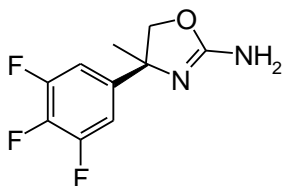


Se separa la (RS)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 273) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:9), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (-). Sólido blanco. EM (ISP) = 231,1 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 306

(S)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

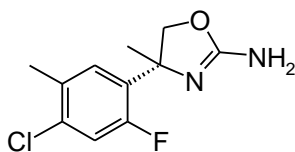


Se separa la (RS)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 273) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:9), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (+). Sólido blanco. EM (ISP) = 231,1 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 307

(R)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

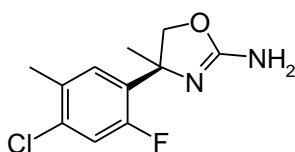


Se separa la (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 274) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (-). Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 243,3 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 308

(S)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



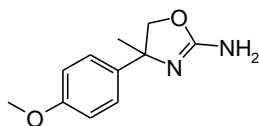
Se separa la (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 274) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (+). Sólido ceroso blanco.

30

EM (ISP) = 243,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 309

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

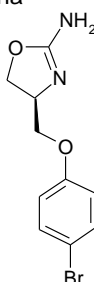


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 271 a partir de la 4-metoxi-acetofenona. Sólido blanco.
EM (ISP) = 206,9 ([M+H]⁺).

10 De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

Ejemplo 310

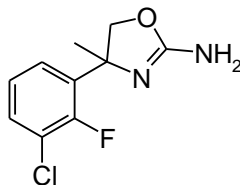
(S)-4-(4-bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-bromofenol. Sólido blanco. EM (ISP) = 273,1 ([³⁷Cl;M+H]⁺), 271,1 ([³⁵Cl;M+H]⁺).

Ejemplo 311

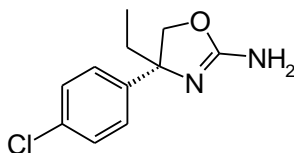
(RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 268 a partir de la 3-cloro-2-fluor-acetofenona. Sólido blanco.
EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 312

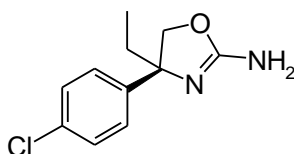
(R)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 268) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (-). Sólido blanco.
EM (ISP) = 225,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 313

(S)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

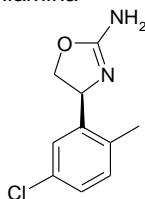


35 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 268) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (+). Sólido blanco.

EM (ISP) = 225,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 314

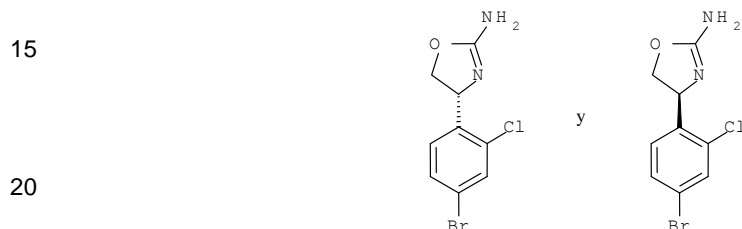
(+)-(S)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



5 Se separa la (RS)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 272) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (+)-(S)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 213,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 211,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺).

10 Ejemplos 315 & 316

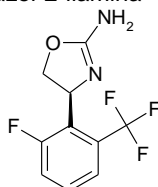
(-)-(R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 Se separa la (RS)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 291) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose (-)-(R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 278,9 ([⁸¹Br³⁷Cl]M+H)⁺, 276,9 ([⁸¹Br³⁵Cl o ⁷⁹Br³⁷Cl]M+H)⁺, 274,9 ([⁷⁹Br³⁵Cl]M+H)⁺) y (+)-(S)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 278,9 ([⁸¹Br³⁷Cl]M+H)⁺, 276,9 ([⁸¹Br³⁵Cl o ⁷⁹Br³⁷Cl]M+H)⁺, 274,9 ([⁷⁹Br³⁵Cl]M+H)⁺).

30 Ejemplo 317

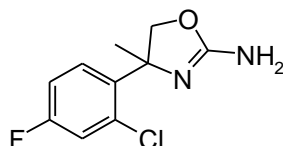
(-)-(S)-4-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



35 Se separa la (RS)-4-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 290) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(S)-4-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 248,9 ([M+H]⁺).

Ejemplo 318

(RS)-4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

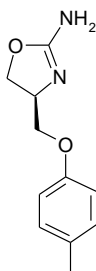


40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 206 a partir de la 2-cloro-4-fluor-acetofenona. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 229,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

45 Ejemplo 319

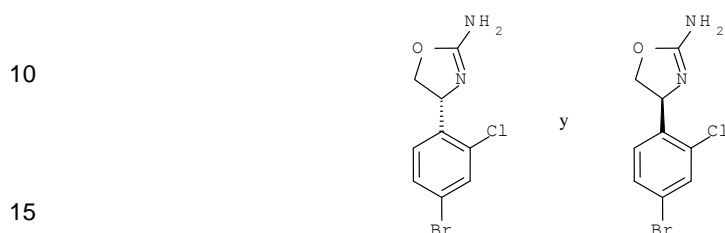
(S)-4-p-toliloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-metil-fenol. Sólido blanco. EM (ISP) = 207,3 ($[M+H]^+$).

5 Ejemplos 320 & 321

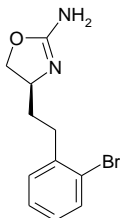
(-)-(R)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 Se separa la (RS)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 252) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose (-)-(R)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 261,0 ($[Br^{81}]M+H]^+$), 258,9 ($[Br^{79}]M+H]^+$) y (+)-(S)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 261,0 ($[Br^{81}]M+H]^+$), 258,9 ($[Br^{79}]M+H]^+$)).

25 Ejemplo 322

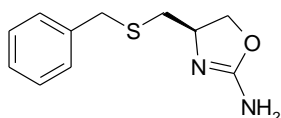
(S)-4-[2-(2-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 191,3 ($[M-Br+H]^+$); 269,1; 271,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 2-bromo-1-(2-yodo-etil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

Ejemplo 323

(R)-4-bencilulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

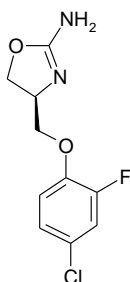


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 223,2 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 195 empleando la S-bencil-L-cisteína en lugar de la S-fenil-L-cisteína en el paso a).

40 De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

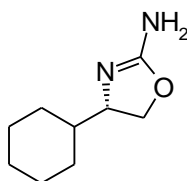
Ejemplo 324

(S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-fluor-fenol. Sólido blanco. EM (ISP) = 247,2 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 245,2 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$).

- 5 Ejemplo 325
((S)-4-ciclohexil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

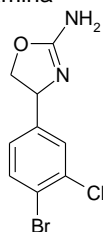


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1.b a partir del (S)-2-amino-2-ciclohexil-etanol. Sólido blanco.

- 10 EM (ISP) = 169,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

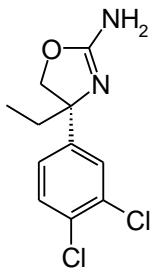
- 15 Ejemplo 326
(RS)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



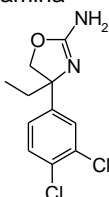
A partir del 4-bromo-3-cloro-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 278,9 ($[(^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 277,0 ($[(^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$ o $[(^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 274,9 ($[(^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$).

20

- Ejemplo 327
(RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- a) (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3,4-dicloropropiofenona. Sólido blanco.

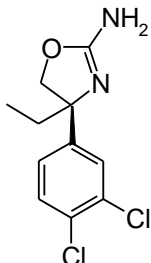
b) (R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (-). Sólido blanco mate.

5 EM (ISP) = 259,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 328

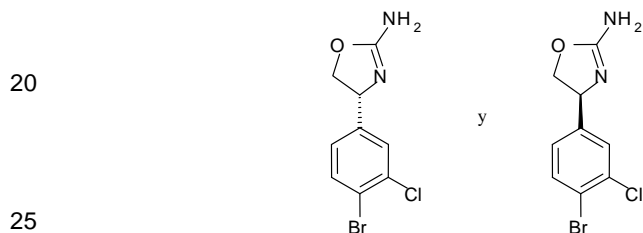
(S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se separa la (RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano 1:9), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Enantiómero (+). Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 258,8 ([M+H]⁺).

Ejemplos 329 & 330

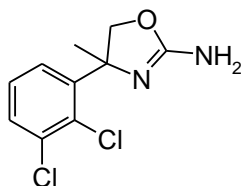
15 (-)-(R)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se separa la (RS)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 326) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose (-)-(R)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 278,9 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M+H]⁺), 277,0 ([{Br⁸¹Cl³⁵ o Br⁷⁹Cl³⁷}M+H]⁺), 274,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M+H]⁺)) y (+)-(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 278,9 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M+H]⁺), 277,0 ([{Br⁸¹Cl³⁵ o Br⁷⁹Cl³⁷}M+H]⁺), 274,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M+H]⁺)).

Ejemplo 331

35 (RS)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



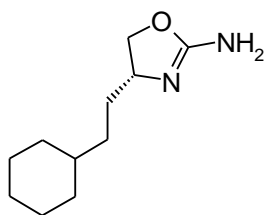
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 271 a partir de la 2,3-dicloro-acetofenona. Sólido blanco.

EM (ISP) = 245,3 ([M+H]⁺).

40

Ejemplo 332

(S)-4-(2-ciclohexil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

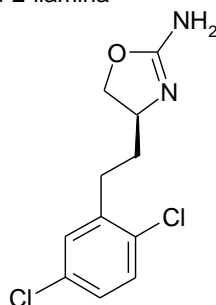


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 a partir del (+)-(S)-2-amino-4-ciclohexilbutirato de etilo. Sólido blanco mate.
EM (ISP) = 197,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 333

(S)-4-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

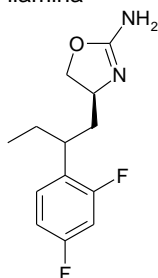


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 258,9; 261,0 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el 1-(2-bromo-etil)-2,5-dicloro-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).
De modo similar al ejemplo 163 se obtienen:

15

Ejemplo 334

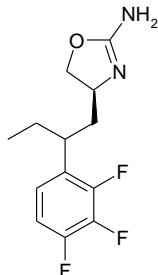
(S)-4-[2-(2,4-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 2,4-difluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 255,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 335

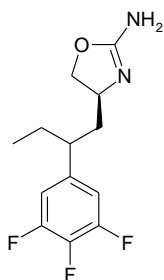
(S)-4-[2-(2,3,4-trifluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 2,3,4-trifluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 336

(S)-4-[2-(3,4,5-trifluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



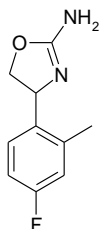
A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 3,4,5-trifluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,1 ([M+H]⁺).

5 De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

Ejemplo 337

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

10



A partir del 4-fluor-2-metil-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

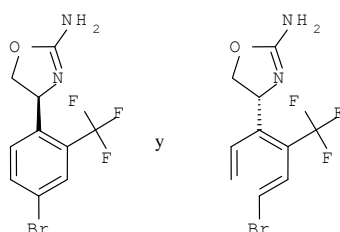
15

Ejemplos 338 & 339

(+)-(S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (-)-(R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20

25



30

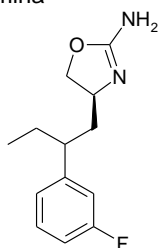
Se separa la (RS)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 302) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose (-)-(R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (aceite viscoso incoloro; EM (ISP) = 311,0 ([Br⁸¹]M+H)⁺), 309,1 ([Br⁷⁹]M+H)⁺) y (+)-(S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (aceite viscoso incoloro; EM (ISP) = 311,0 ([Br⁸¹]M+H)⁺), 309,1 ([Br⁷⁹]M+H)⁺).

35

De modo similar al ejemplo 163 se obtiene:

Ejemplo 340

(S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

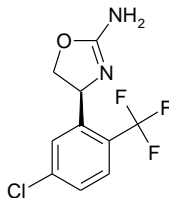


40

A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 3-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 237,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 341

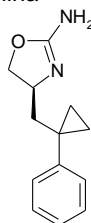
5 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se separa la (RS)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 225) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose (-)-(S)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 267,1 ($[^{37}Cl]M+H^+$), 265,0 ($[^{35}Cl]M+H^+$)).

Ejemplo 342

(S)-4-(1-fenil-ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

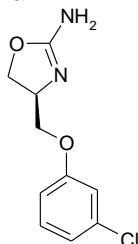


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 217,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 257 empleando el (1-fenil-ciclopropil)-metanol en lugar del [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-metanol en el paso a).

20 De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

Ejemplo 343

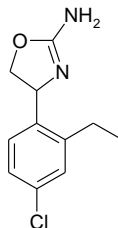
(S)-4-(3-cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 3-cloro-fenol. Aceite incoloro. EM (ISP) = 229,2 ($[^{37}Cl]M+H^+$), 227,2 ($[^{35}Cl]M+H^+$).

Ejemplo 344

(RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



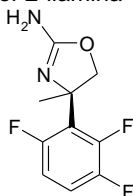
30 a) 4-cloro-2-etil-benzaldehído
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-cloro-2-fluor-benzaldehído por tratamiento sucesivo con N-butilamidina/ácido p-toluenosulfónico y cloruro de etil-magnesio/cloruro de manganeso (II) con arreglo a los procedimientos descritos en Synthesis 2138-2144, 1999 y WO 2007/ 085557. Aceite amarillo.

b) (RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

De modo similar al ejemplo 252 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-cloro-2-etil-benzaldehído. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 227,1 ($\{[Cl^{37}]M+H\}^+$), 225,1 ($\{[Cl^{35}]M+H\}^+$).

5 Ejemplos 345

(-)-(R)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (RS)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

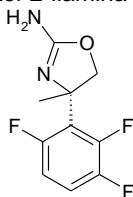
10 De modo similar al ejemplo 206 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(2,3,6-trifluor-fenil)-etanon. Sólido blanco. EM (ISP) = 231,3 ($[M+H]^+$).

a) (-)-(R)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se separa la (RS)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina por HPLC quiral (Chiralpak AD, iPrOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (-)-(R)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 231,1 ($[M+H]^+$)).

Ejemplos 346

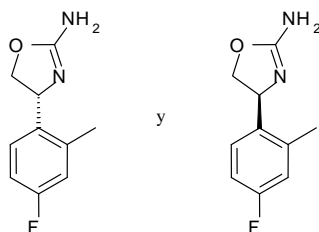
(+)-(S)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



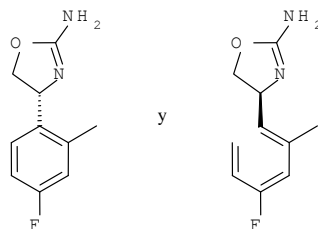
20 Se separa la (RS)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (Ejemplo 345.a) por HPLC quiral (Chiralpak AD, iPrOH/heptano = 5:95), obteniéndose la (+)-(S)-4-metil-4-(2,3,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 231,1 ($[M+H]^+$)).

Ejemplos 347 & 348

25 (-)-(R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30



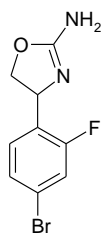
35 Se separa la (RS)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 337) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose (-)-(R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 195,1 ($[M+H]^+$) y (+)-(S)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 195,1 ($[M+H]^+$)).

De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

40

Ejemplo 349

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

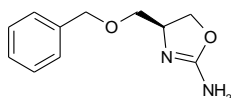


A partir del 4-bromo-2-fluor-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 261,0 ($\{Br^{81}\}M+H\}^+$), 258,9 ($\{Br^{79}\}M+H\}^+$).

5 De modo similar al ejemplo 1 se obtiene:

Ejemplo 350

(S)-4-benciloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10

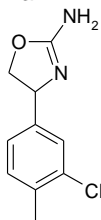
A partir del éster metílico de la O-bencil-L-serina. Aceite incoloro. EM (ISP) = 206,9 ($\{M+H\}^+$).

De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

15

Ejemplo 351

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

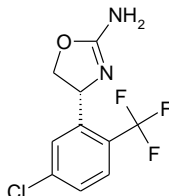


20

A partir del 3-cloro-4-metil-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 213,1 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 211,0 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

Ejemplo 352

(+)-(R)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25

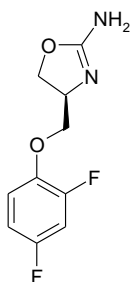
Se separa la (RS)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 225) por HPLC quirral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose (+)-(R)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco mate; EM (ISP) = 267,1 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 265,0 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$)).

De modo similar al ejemplo 87 se obtienen:

30

Ejemplo 353

(S)-4-(2,4-difluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

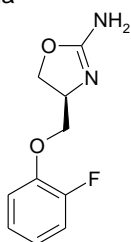


A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluorfenol. Aceite incoloro. EM (ISP) = 229,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 354

(S)-4-(2-fluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

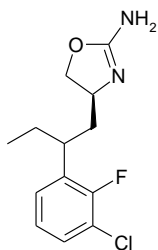


10 A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluorfenol. Aceite incoloro. EM (ISP) = 211,1 ([M+H]⁺).

De modo similar al ejemplo 162 se obtienen:

15 Ejemplo 355

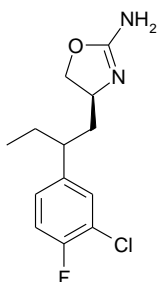
(S)-4-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 3-cloro-2-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 271,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 356

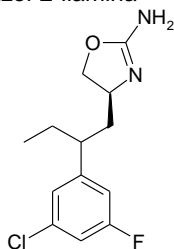
25 (S)-4-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 3-cloro-4-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 271,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 357

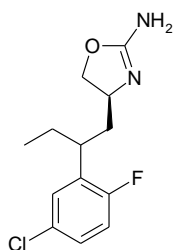
(S)-4-[2-(3-cloro-5-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 3-cloro-5-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,3 ($[[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+]$), 271,3 ($[[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+]$).

10 Ejemplo 358

(S)-4-[2-(5-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

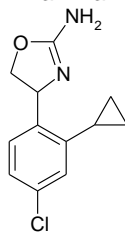


- 15 A partir del (S)-4-(2,2-dibromo-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo por tratamiento sucesivo con ácido 5-cloro-2-fluorfenil-borónico y dietil-cinc. Principalmente un epímero. Aceite incoloro. EM (ISP) = 273,1 ($[[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+]$), 271,1 ($[[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+]$).

De modo similar al ejemplo 344 se obtiene:

20 Ejemplo 359

(RS)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

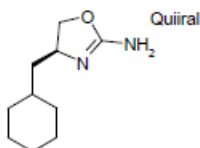


- 25 A partir del 4-cloro-2-fluor-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 239,1 ($[[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+]$), 237,1 ($[[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+]$).

De modo similar al ejemplo 1 se obtienen:

30 Ejemplo 360

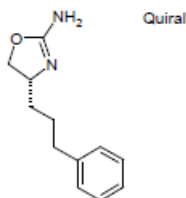
(S)-4-ciclohexilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 35 A partir del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol. Sólido blanco amorfo. EM (ISP) = 183,2 ($[[\text{M}+\text{H}]^+]$).

Ejemplo 361

(R)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

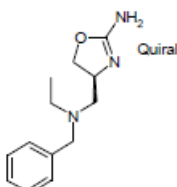


5

A partir del ácido D-2-amino-5-fenil-pentanoico. Sólido amorfo ligeramente amarillo. EM (ISP) = 205,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 362

10 (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



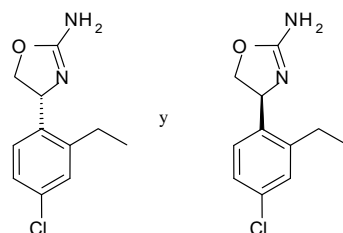
15 a) (S)-4-(bencilamino-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo
 A una solución agitada de (R)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo (2,0 g) en metanol (20 ml) se le añade a t.amb. y en atmósfera de argón la bencilamina (0,935 g) y se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Después se le añade a temperatura ambiente NaBH₄ (0,495 g) y se agita la mezcla durante 4 h más. Se recoge en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el
 20 producto en bruto por cromatografía de columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose el (S)-4-(bencilamino-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,72 g, 61 %) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 321,1 ([M+H]⁺).

25 b) (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo
 A una solución agitada del (S)-4-(bencilamino-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (800 mg) en metanol (10 ml) se le añaden a t.amb. y en atmósfera de argón el acetaldehído (0,70 ml), ZnCl₂ (1,36 g) y NaBH₃CN (0,47 g). Se calienta la mezcla a 50°C y se continúa la agitación a esta temperatura durante 17 h. Se enfría la mezcla a t.amb. y se reparte entre una solución de cloruro amónico y diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (columna:
 30 Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose el (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 18 %) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 293,5 ([M-tBu+H]⁺).

35 c) (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 A una solución agitada del (S)-4-(bencilamino-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (155 mg) en etanol (2 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de HCl (5 M en etanol; 2,0 ml). Se agita la mezcla a 60°C durante 2 horas y se concentra. Se recoge el residuo en EtOAc y se lava con NaOH 1N. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se disuelve el residuo en metanol (2 ml) y se le añade acetato sódico (79 mg). Enfriando con hielo se
 40 añade el bromuro de cianógeno (51 mg) y se continúa la agitación durante 18 h. Se adsorbe directamente la mezcla sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna (columna: Isolute[®] SPE flash NH₂, gel de sílice con grupos funcionales aminopropilo; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose la (R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (25 mg, 22 %) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 234,3 ([M+H]⁺).

45 Ejemplos 363 & 364

(-)-(R)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

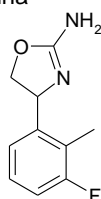


- 5 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 344) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (-)-(R)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 227,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 225,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$)) y la (+)-(S)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 227,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 225,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$)).

- 10 De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

Ejemplo 365

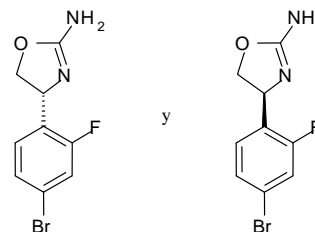
(RS)-4-(3-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A partir del 3-fluor-2-metil-benzaldehído. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 195,3 ($[[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplos 366 & 367

(-)-(R)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



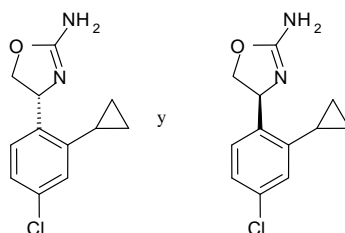
- 25

- 30 Se separa la (RS)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 349) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (-)-(R)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 261,0 ($[[\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 258,9 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$)) y la (+)-(S)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 261,0 ($[[\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 258,9 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$)).

Ejemplos 368 & 369

(-)-(R)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- 40

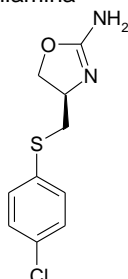


- 5 Se separa la (RS)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 359) por HPLC quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 10:90), obteniéndose la (-)-(R)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 239,1 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 237,1 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$)) y la (+)-(S)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 239,1 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 237,1 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$)).

- 10 De modo similar al ejemplo 87 se obtiene:

Ejemplo 370

(R)-4-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

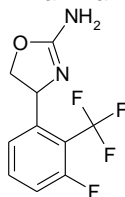


- 15 A partir del (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-tiofenol. Cristales blancos. EM (ISP) = 245,2 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 243,2 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$).

De modo similar al ejemplo 252 y partiendo del correspondiente aldehído se obtiene:

20 Ejemplo 371

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

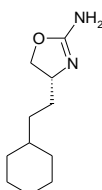


A partir del 3-fluor-2-(trifluorometil)-benzaldehído. Sólido amarillo. EM (ISP) = 249,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 25 De modo similar al ejemplo 332 se obtiene:

Ejemplo 372

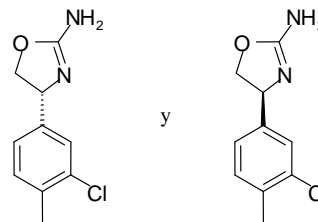
(R)-4-(2-ciclohexil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 30 A partir del (+)-(S)-2-amino-4-ciclohexilbutirato de etilo. Cristales blancos. EM (ISP) = 197,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

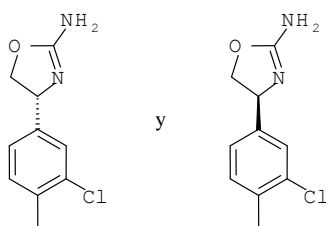
Ejemplos 373 & 374

(-)-(R)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (+)-(S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



y

5



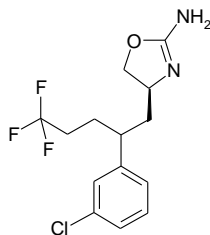
y

10

15 Se separa la (RS)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 351) por HPLC quirál (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 20:80), obteniéndose (-)-(R)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 213,1 ($[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}]^+$), 211,0 ($[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$)) y (+)-(S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 213,1 ($[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}]^+$), 211,0 ($[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$)).

Ejemplo 375

(S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-5,5,5-trifluor-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



5 a) ácido rac-2-(3-cloro-fenil)-5,5,5-trifluor-pentanoico

A una solución agitada del ácido m-clorofenilacético (2,38 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano (85 ml) se le añade a -78°C una solución de la diisopropilamida de litio (31 ml, 1M en THF, 31 mmoles). Se agita la mezcla durante 20 min, se le añade el 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (4,38 g, 20 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua (5 ml) y después ácido clorhídrico 2N (10 ml). Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se concentran y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc = 9:1), obteniéndose un aceite incoloro (1,75 g, 47 %); EM (EI) = 264,9 (M⁺).

15 b) rac-2-(3-cloro-fenil)-5,5,5-trifluor-pentan-1-ol

A una solución agitada del ácido 2-(3-cloro-fenil)-5,5,5-trifluor-pentanoico (1,75 g, 7 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el hidruro de litio y aluminio (0,4 g, 11 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Para la purificación se añaden agua (1,5 ml) y una solución 2N de hidróxido sódico (0,5 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc = 1:1, obteniéndose un aceite incoloro, (1,25 g, 75 %); EM (EI) = 311,0 ((M+OAc)⁺).

25 c) rac-1-cloro-3-(4,4,4-trifluor-1-yodometil-butil)-benceno

A una solución agitada de trifenilfosfina (1,56 g, 6,0 mmoles) e imidazol (0,41 g, 6,0 mmoles) en diclorometano (16 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el yodo (1,51 g, 6,0 mmoles) y 2-(3-cloro-fenil)-5,5,5-trifluor-pentan-1-ol (1,26 g, 5,0 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se le añade diclorometano (50 ml) y se extrae la mezcla con una solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y ácido clorhídrico (1N, 25 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra. Se suspende el residuo en éter y se filtra para separar el óxido de trifenilfosfina insoluble. Se evapora el éter y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc= 9:1), obteniéndose un líquido ligeramente amarillo, (1,73 g, 96 %); EM (EI) = 235,0 ((M-I)⁺).

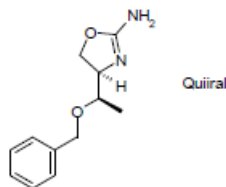
30 d) (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-5,5,5-trifluor-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 321,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y el rac-1-cloro-3-(4,4,4-trifluor-1-yodometil-butil)-benceno en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

De manera similar al ejemplo 1 se obtienen:

40 Ejemplo 376

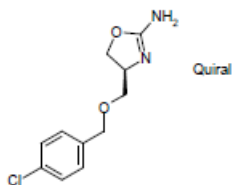
(R)-4-((R)-1-benciloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



A partir de la O-bencil-L-treonina. Sólido blanco. EM (ISP) = 221,4 ([M+H]⁺).

45 Ejemplo 377

(S)-4-(4-cloro-benciloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

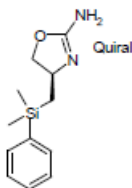


A partir de la O-p-clorobencil-L-serina. Aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 241,2; 243,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 378

(R)-4-[(dimetil-fenil-silanil)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 158,2 ([M-Ph+H]⁺), 235,1 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 228 empleando la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en lugar de la (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina y clorometil-dimetil-fenilsilano en lugar del 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno en el paso a).

15

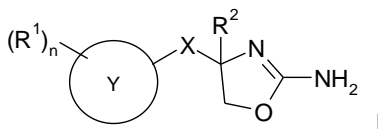
Ejemplos A - G

Se obtienen además los siguientes compuestos conocidos como ligandos de TAAR1 aplicando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

- A: (S)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 165035-65-4)
- 20 B: (R)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 165035-66-5)
- C: (S)-4-bencil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 856899-65-5)
- D: (RS)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 103522-08-3)
- E: 4,4-difenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 132798-69-7)
- F: (RS)-4-benciloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 103521-92-2)
- 25 G: (RS)-4-ciclohexil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (CAS 63204-74-0).

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula



en la que

- 5 R¹ es hidrógeno, deuterio, tritio, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo, bencilo, benciloxi, -COO-alquilo C₁₋₇, -O-(CH₂)₀-O-alquilo C₁₋₇, NH-cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o tetrahidropiran-4-iloxi, dichos sustituyentes para n>1 pueden ser iguales o diferentes;
- 10 X es un enlace, -CHR-, -CHRCHR'-, -OCH₂-, -CH₂OCHR-, -CH₂CH₂CH₂-, -SCH₂-, -S(O)₂CH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂N(R)CH₂-, -cicloalquilo C₃₋₆-CH₂- o SiRR'-CH₂-;
- R/R' con independencia entre sí pueden ser hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno;
- R² es hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₇;
- Y es fenilo, naftilo, tiofenilo, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₆, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo;
- 15 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
- o es el número 2 ó 3;
- o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados con aminas trazas, dichas enfermedades son las enfermedades neurológicas, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la dislipidemia y los trastornos de consumo y asimilación de energía.

2. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es un enlace.

25 3. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que Y es fenilo, sustituido por uno más átomos de halógeno.

4. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en el que los compuestos son:

- (S)-4-(2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 30 (RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2,3-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 35 (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 40 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 45 (S)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 50 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 55 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- 60 (RS)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
- (RS)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (+)-(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (+)-(S)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (RS)-4-metil-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (+)-(S)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

45 5. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que Y es fenilo sustituido por CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃ o OCH₂-fenilo.

6. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

- (RS)-4-(2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (RS)-4-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-benciloxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (S)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 (RS)-4-(4-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

7. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que Y es fenilo sustituido por fenilo, que está opcionalmente sustituido por halógeno.

65

8. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

(RS)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

5 9. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que Y es fenilo sustituido por OCH₃ o por halógeno y CF₃, halógeno y CH₃, halógeno y cicloalquilo o por halógeno y OCH₃.

10. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 9, en el que los compuestos son:

10 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (RS)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (RS)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (RS)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (RS)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (RS)-4-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

11. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es CHR e Y es fenilo.

45 12. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, dichos compuestos son:

(S)-4-(2-cloro-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-trifluormetil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (RS)-4-(2-fluor-5-metil-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

50 13. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es CHRCHR' e Y es fenilo.

14. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:

(R)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (RS)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 ((S)-4-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 65 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-o-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (S)-4-(2-m-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-p-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (R)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (S)-4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-[2-(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-[2-(2,5-bis-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((R)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (S)-4-[2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (S)-4-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-5-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[2-(5-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 60 15. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es OCH₂ e Y es fenilo.
16. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 15, dichos compuestos son:
- (S)-4-(4-fluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 65 (S)-4-(3,4-dicloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,5-dicloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(4-bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,4-difluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(2-fluor-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

5 17. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es CH₂OCHR e Y es fenilo.

18. El uso de un compuesto según la reivindicación 17, en donde el compuesto es
 (S)-4-benciloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

10 19. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -(CH₂)₃- e Y es fenilo.

20. El uso de un compuesto según la reivindicación 19, en donde los compuestos son

15 (S)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

21. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -SCH₂-, -S(O)₂CH₂- o
 -CH₂(O)₂SCH₂- e Y es fenilo.

20 22. El uso de un compuesto según la reivindicación 21, en donde los compuestos son

(R)-4-fenilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencenosulfonilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

25 23. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -CH₂N(R)CH₂-, cicloalquilo C₃₋₆-
 CH₂- o SiRR'-CH₂- e Y es fenilo.

24. El uso de un compuesto según la reivindicación 23, en donde los compuestos son:

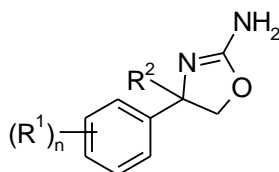
30 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-fenil-ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-[(dimetil-fenil-silanil)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

35 25. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X tiene el significado definido en la
 reivindicación 1 e Y es naftilo, piridilo, ciclohexilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

26. El uso de un compuesto según la reivindicación 25, cuyos compuestos son:

40 (RS)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-1-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (S)-4-[2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(2-ciclohexil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

27. Un compuesto de la fórmula I-A según la fórmula I de la reivindicación 1,



I-A

55 en la que
 R¹ es halógeno; para el caso de ser n > 1, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes;
 R² es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior;
 n es el número 1, 2 ó 3;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable,

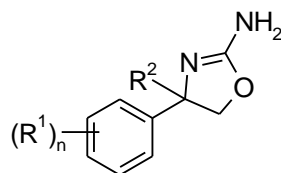
con la excepción de

4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y
4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-2-oxazolamina.

- 5 28. Un compuesto de fórmula I-A, según la reivindicación 27, cuyos compuestos son:
- (S)-4-(2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
10 (S)-4-(2,3-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
15 (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
20 (S)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
25 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
30 (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
35 (RS)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
40 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(+)-(S)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(+)-(S)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(+)-(S)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
45 (+)-(S)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-metil-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
50 (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-metil-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
55 (+)-(S)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-metil-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-metil-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
60 (RS)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
65 (-)-(R)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
(+)-(S)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (+)-(S)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 15 (S)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

29. Un compuesto de la fórmula I-B según la fórmula I de la reivindicación 1,



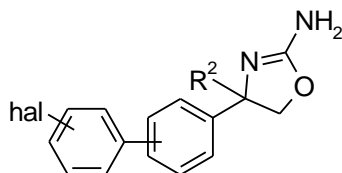
I-B

- 20 R^1 es CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 o OCH_2 -fenilo;
 R^2 es hidrógeno, fenilo o alquilo C_{1-7} ;
 n es el número 1, 2 ó 3;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, dichos compuestos son:
 4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 4-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y
 25 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

30. Un compuesto de fórmula I-B según la reivindicación 29 cuyos compuestos son

- (RS)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (RS)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-benciloxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (S)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (RS)-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

31. Un compuesto de la fórmula I-C según la fórmula I de la reivindicación 1,



I-C

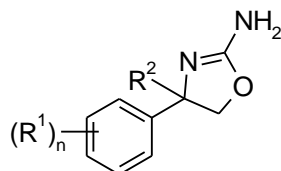
- 45 en la que
 R^2 es hidrógeno, fenilo o alquilo C_{1-7} ;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

32 Un compuesto de la fórmula I-C, según la reivindicación 31 cuyos compuestos son:

- 50 (RS)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o

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

33. Un compuesto de la fórmula I-D según la fórmula I de la reivindicación 1,



I-D

5 en la que

R¹ es halógeno y CF₃, halógeno y CH₃, halógeno y cicloalquilo C₃₋₆, o es halógeno y OCH₃;

R² es hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₇;

n es el número 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable,

10

34. Un compuesto de fórmula I-D según la

reivindicación 33, en donde los compuestos son:

(RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15 (S)-4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

(RS)-4-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20 (RS)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(+)-(S)-4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(+)-(S)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(-)-(R)-4-(4,5-dicloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(+)-(S)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

25 (RS)-4-(5-fluor-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

(+)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

(RS)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30 (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

(S)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(+)-(S)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

35 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(+)-(S)-4-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(+)-(S)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

40 (RS)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

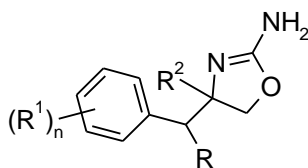
(RS)-4-(3-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

45 (S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

35. Un compuesto de la fórmula I-E según la fórmula I de la reivindicación 1,



I-E

en la que

50 R¹ es halógeno, CF₃ o CH₃,

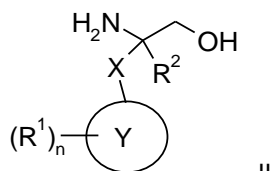
R² es hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₇;

R con independencia entre sí pueden ser hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno;

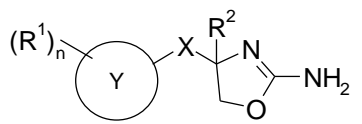
n es el número 1 ó 2;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

36. Un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1, para X siendo –CHRCHRⁿ-, cuyos compuestos son
- 5 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 ((S)-4-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-o-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-m-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-(2-p-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-[2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,5-bis-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((R)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 65 (S)-4-[2-(2-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-5-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 5 (S)-4-[2-(5-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
37. Un compuesto de la fórmula I en reivindicación 1, en la que X es $-(CH_2)_3-$ e Y es fenilo.
38. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 37 cuyos compuestos son:
 10 (S)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
39. Un compuesto de la fórmula I en reivindicación 1, en la que X es $-SCH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2-$ o $-CH_2SCH_2-$ e Y es fenilo.
 15
40. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 39 cuyos compuestos son:
 (R)-4-fenilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencenosulfonilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 20 (R)-4-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
41. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-CH_2N(R)CH_2-$, cicloalquilo $C_{3-6}-CH_2-$ o $SiRR'-CH_2-$ e Y es fenilo.
- 25 42. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 41 cuyos compuestos son:
 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-fenil-ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(bencil-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 30 (R)-4-[(dimetil-fenil-silanil)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
43. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X tiene el significado definido en la reivindicación 1 e Y es naftilo, piridilo, ciclohexilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.
- 35 44. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 43 cuyos compuestos son:
 (RS)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-1-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (S)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(2-ciclohexil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
45. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, dicho proceso consiste en:
 50 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con bromuro de cianógeno
 para obtener un compuesto de la fórmula



en la que las definiciones tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

46. Un medicamento que contiene uno de los compuestos según las reivindicaciones 27-44
- 5 (S)-4-(2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,3-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-(3-bromo-2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-(3,4-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,3-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (RS)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (+)-(S)-4-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,3,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (RS)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2-bromo-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (S)-4-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 (S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 65 (+)-(S)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (RS)-4-(2,5-dicloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(2,3,4-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (S)-4-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (RS)-4-(2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-trifluormetoksi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-metoksi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-o-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (RS)-4-(4-benciloksi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-metoksi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-metil-4-p-tolil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-metil-4-(3-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-metoksi-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-metoksi-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-bifenil-4-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-cloro-4-metoksi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (RS)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (+)-(S)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (-)-(R)-4-(4,5-dicloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (+)-(S)-4-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (RS)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-fluor-5-metil-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (+)-(S)-4-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (+)-(S)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 (S)-4-(4-cloro-2-etil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(4-cloro-2-ciclopropil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 65 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metoksi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- ((S)-4-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-o-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-m-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-p-tolil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-[2-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-[2-(4-fluor-3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-metil-2-fenil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-[2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,5-bis-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-trifluormetil-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (S)-4-[2-(3,5-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-difluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 55 (S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-((R)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(2-bromo-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 60 (S)-4-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-cloro-5-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 65 (S)-4-[2-(5-cloro-2-fluor-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

- (R)-4-(3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-fenilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencenosulfonilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-bencilsulfanilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 5 (R)-4-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-(1-fenil-ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[(dimetil-fenil-silanil)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (RS)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-naftalen-1-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-1-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-naftalen-2-ilmetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (RS)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-naftalen-2-il-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(3-fluor-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (S)-4-[2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-(2-ciclohexil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 47. Un medicamento reivindicado en la reivindicación 46 para las enfermedades neurológicas, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía.